

612.654

Riy

h

ei



**HUBUNGAN KADAR SERUM
" β -HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN"
PADA PREEKLAMPSI-EKLAMPSI ATERM
DENGAN BERAT LAHIR**

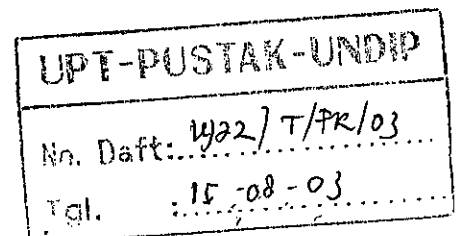
AGUNG BOEDI RIYANI

TESIS

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2003**

UPT-PUSTAK-UNDIP

HUBUNGAN KADAR SERUM
" β -HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN"
PADA PREEKLAMPSI-EKLAMPSI ATERM
DENGAN BERAT LAHIR



Diajukan kepada Bagian Obstetri Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
sebagai syarat untuk memperoleh
Gelar Dokter Spesialis
dalam bidang Obstetri Ginekologi

Oleh

AGUNG BOEDI RIYANI

BAGIAN / SMF. OBSTETRI GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. KARIADI
SEMARANG 2003

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Penelitian : HUBUNGAN KADAR SERUM " β -HUMAN CHORIONIC
GONADOTROPIN" PADA PREEKLAMPSI-EKLAMPSI
ATERM DENGAN BERAT LAHIR

Ruang Lingkup : Obstetri Ginekologi

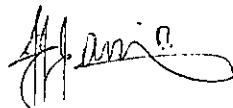
Pelaksana Penelitian

Nama : dr. Agung Boedi Riyani

NIP : -

Pembimbing : dr. Suprijono K, SpOG-KOnk.
dr. Anantyo Binarso, SpOG- KFM

Peneliti,



dr. Agung Boedi Riyani

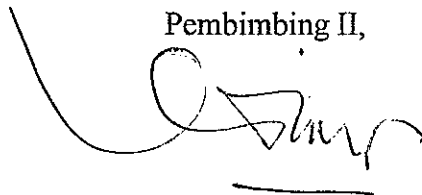
Disetujui Oleh

Pembimbing I,



dr. Suprijono K, SpOG-KOnk.
NIP. 140 090 806

Pembimbing II,



dr. Anantyo Binarso, SpOG-KFM
NIP. 140 080 347

Penelitian ini dilakukan di Bagian Obstetri Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar

Dokter Spesialis Obstetri Ginekologi

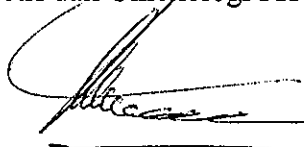
Hasil penelitian ini merupakan milik :

**Bagian / SMF. Obstetri Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi
Semarang**

Telah diajukan dan disetujui

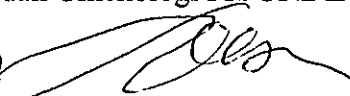
Semarang, 10 Januari 2003

Ketua Bagian / SMF
Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP



Prof. Dr. Noor Pramono, MMedSc, SpOG-KFER
NIP. 130 345 800

Ketua Program Studi PPDS I
Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP



Dr. Suprijono K, SpOG-KONK
NIP. 140 090 806



KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa karena rahmatNya, tesis dengan judul “Hubungan kadar serum β -human chorionic gonadotropin pada preeklamsi-eklamsi aterm dengan berat lahir” dapat saya selesaikan. Tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri-Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Pada kesempatan ini dengan segenap ketulusan hati dan rasa hormat saya mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah memberikan bantuan dan bimbingan selama penyelesaian tesis ini, khususnya kepada :

1. **Prof. dr. Noor Pramono, MMedSc, SpOG-KFER** selaku Ketua Bagian / SMF Obstetri-Ginekologi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan bimbingan dan motivasi untuk selalu meningkatkan pengetahuan dan ketrampilan khususnya di bidang Obstetri-Ginekologi.
2. **dr. Suprijono K, SpOG-KOnk** selaku KPS PPDS I Obstetri-Ginekologi yang selalu membimbing dan mengarahkan kami agar kami dapat menjadi spesialis yang jujur, bermoral baik dan selalu bersedia mengabdikan diri untuk kepentingan masyarakat dan selaku pembimbing I yang selalu terus membimbing & memacu saya hingga selesainya tesis ini.
3. **dr. Ananyo Binarso, SpOG-KFM** selaku pembimbing II atas kesabaran dan ketekunan dalam membimbing saya hingga selesainya tesis ini.
4. Seluruh **Guru Besar dan Staf di Bagian Obstetri-Ginekologi** yang telah membimbing, mendidik dan memberikan bekal keilmuan kepada saya.
5. **dr. Tjahjati, SpPK** dan **dr. Hardian** yang telah memberi bantuan berupa tambahan ilmu pengetahuan kepada saya, hingga tulisan karya ilmiah ini dapat diselesaikan.
6. **T. Koejadi, BA** dan **Suhartinah (almh)** sebagai orang tua yang telah membesarkan, membimbing dan mendidik hingga saya dewasa, serta bapak dan ibu mertua **Warsidi HS** dan **Suharti (almh)** atas segala dorongan dan doa restu terhadap semua upaya saya dalam mengikuti pendidikan ini.

7. Suami dan anak-anak saya, **Drs.Budhi Haryanto MM** (yang saat ini sedang menyelesaikan program studi doktoral di FE UGM), **Andi Pradana Setyawan** dan **Evi Riana Ayuningtyas** yang telah begitu sabar menunggu, serta ikut mengatasi segala rintangan selama saya menjalani pendidikan, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini.
8. Semua pihak yang telah ikut membantu dalam penyelesaian tesis ini.

Saya menyadari masih banyak kekurangan dalam penyusunan tesis ini. Saya berharap semoga tesis ini berguna dalam pengembangan ilmu Obstetri Ginekologi.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu memberikan berkat dan karunia kepada kita semua, Amin.

Semarang, Januari 2003

AGUNG BOEDI RIYANI

ABSTRAK

Preeklampsia-Eklampsia (PE-E) saat ini masih merupakan salah satu penyebab kematian maternal, selain itu PE-E juga dihubungkan dengan kelahiran neonatus yang buruk seperti salah satunya adalah berat lahir rendah. Hal ini dapat disebabkan oleh karena awal kejadian PE-E diduga terjadi gangguan perfusi uteroplasenter yang menurun, sehingga dapat mengakibatkan adanya peningkatan kadar serum β -hCG. Dampak dari gangguan perfusi uteroplasenter tersebut juga dapat mempengaruhi pertumbuhan janin intrauterin.

Objektif : Untuk mengetahui apakah ada hubungan antara kadar serum β -hCG ibu PE-E dengan berat lahir.

Metoda : jenis dan rancangan penelitian adalah penelitian prospektif dengan menggunakan metode belah lintang. Ibu hamil aterm ($n = 40$) dengan preeklampsia-eklampsia anak tunggal, hidup, inpartu, status gizi baik serta tidak menderita penyakit sistemik, dan neonatus yang dilahirkan dari ibu tersebut di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang pada periode penelitian. Sebagai kontrol ($n = 40$) adalah ibu hamil aterm normotensi dan neonatus dengan kriteria inklusi yang sama. Kadar β -hCG yang diambil sebelum ibu melahirkan diukur dengan metode IRMA dan dinyatakan dalam mIU/ml, sampel darah yang digunakan adalah sampel darah vena.

Hasil : Rerata kadar serum β -hCG ibu hamil pada kelompok PE-E lebih tinggi dibanding hamil normotensi (27.912,30 mIU/ml berbanding dengan 19.750,00 mIU/ml, $p = 0.000$). Terdapat korelasi yang negatif antara kadar serum β -hCG ibu PE-E pada trimester III dengan berat lahir, dimana peningkatan kadar serum β -hCG akan berkaitan dengan penurunan berat lahir ($r = - 0,2$; $p = 0.05$). Hasil antara diagnosis PE-E yang ditegakkan secara klinis dan yang berdasarkan kategori kadar serum β -hCG dengan batas 20.000 mIU/ml menunjukkan nilai luas daerah dibawah kurva ROC adalah sama dengan 0,7 (95% CI= 0,6 s/0,8; $p = 0.007$). Hal ini berarti kategori kadar serum β -hCG < 20.000 mIU/ml adalah normal dan kadar serum β -hCG ≥ 20.000 mIU/ml mempunyai akurasi cukup baik (luas daerah dibawah kurva ≥ 0.7) untuk mendiagnosis Preeklampsia-eklampsia.

Simpulan : Kadar rerata serum β -hCG pada kelompok PE-E lebih tinggi dibanding kelompok hamil normotensi. Didapatkan adanya hubungan antara kadar serum β -hCG yang tinggi berhubungan dengan penurunan berat lahir bayi. (hubungannya rendah)

Saran : perlunya penelitian lebih lanjut dengan menggunakan sampel yang lebih besar pada ibu PE-E trimester II & III serta pemeriksaan laboratorium kombinasi dengan parameter lain, seperti : leptin, unconjugated estriol maupun alfa-fetoprotein.

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Kata Pengantar	iii
Abstrak	v
Daftar Isi	vi
Daftar Tabel dan gambar	viii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1. 1 Latar belakang penelitian	1
1. 2. Permasalahan	4
1..3 Keaslian Penelitian.....	5
1. 4. Tujuan Penelitian.....	6
1. 5. Manfaat Penelitian.....	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Human Chorionic Gonadotropin (hCG).....	7
2.1.1 Sifat kimia hCG	7
2.1.2 Sintesa dan metabolisme	8
2.1.3 Kadar hCG dalam darah pada kehamilan	9
2.1.4 Cara pemeriksaan hCG	11
2.2 Preeklampsi-eklampsia	12
2.2.1 Definisi	12
2.2.2 Klasifikasi	13
2.2.3 Etiologi	15
2.2.4 Diagnosis	19
2.2.5 Komplikasi	21
2.2.6 Hubungan kadar β hCG dengan berat lahir	22
2.3 Kerangka Teori	26
2.4 Kerangka Konsep	27
2.5 Alur penelitian.....	28

BAB III. HIPOTESIS.....	29
BAB IV. METODE PENELITIAN.....	30
4.1 Ruang lingkup.....	30
4.2 Jenis dan rancangan penelitian.....	30
4.3 Populasi dan sampel.....	30
4.4 Variabel penelitian.....	34
4.5 Data yang dikumpulkan.....	35
4.6 Cara pengumpulan data	35
4.7 Pengolahan data	36
4.8 Definisi operasional.....	38
BAB V. HASIL PENELITIAN	40
5.1 Karakteristik Subyek Penelitian	40
5.2 Persalinan dan kelahiran neonatus	41
5.3 Kadar β -hCG	44
5.4 Hubungan antara kadar β -hCG ibu dengan berat lahir bayi	45
5.5 Nilai diagnostik kadar β -hCG untuk diagnosis Preklampsia-Eklampsia	48
BAB VI. PEMBAHASAN	49
BAB VII. SIMPULAN DAN SARAN	53
7.1 Simpulan	53
7.2 Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

	Halaman
Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian.....	40
Tabel 2. Persalinan dan keluaran neonatus pada kelompok hamil NormotensidanPreeklampsi-Eklampsi.....	43
Tabel 3. Kadar β -hCG pada kelompok ibu hamil normotensi dan kelompok Preeklampsi- Eklampsi.....	44
Tabel 4. Kadar rerata serum β -hCG dan berbagai keadaan plasenta pada kelompok hamil normotensi dan Preeklampsi-Eklampsi.....	44
Tabel 5. Kadar β -hCG pada berbagai keadaan plasenta.....	44
Tabel 6. Distribusi kelompok hamil normotensi & PE-E menurut kadar β -hCG dan kelompok berat lahir.....	46
Tabel 7. Kadar serum β -hCG menurut kelompok berat lahir.....	46
Gambar 1. Diagram batang perbandingan berat lahir pada kelompok kadar β -hCG.....	47

BAB I.

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Preeklamsi – eklamsi (PE-E) hingga saat ini masih merupakan salah satu penyulit dan sering ditemukan pada seorang ibu baik masa kehamilan, persalinan maupun masa nifas. Karena pengaruh yang ditimbulkannya merupakan masalah yang banyak menentukan keselamatan / kesejahteraan ibu dan janin yang dikandungnya. Walaupun kemajuan dibidang perawatan antenatal & neonatal telah dicapai, namun PE-E masih menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas ibu dan janinnya¹⁻³.

Data-data dari kepustakaan didapatkan bahwa *World average incidence* dari PE-E adalah kurang lebih 10%¹. Kepustakaan lain menyebutkan angka kejadian PE-E sekitar 7-10%, dimana 70% merupakan PE dan 30% nya merupakan hipertensi esensial kronik⁴. Kejadian PE-E di RSUP Dr. Kariadi pada tahun 1993 sebesar 3,36% (2,45% PE dan 0,91% E)⁵. Sedangkan kejadian PE pada periode tahun 1997-1999 adalah sebesar 7,6% dan E sebesar 0,15%⁶. Hal ini menunjukkan bahwa angka kejadian PE-E meningkat dari tahun ke tahun.

Dengan meningkatnya angka kejadian PE-E maka hal ini dapat menjadi penyebab meningkatnya angka kematian maternal maupun perinatal. Sebagian besar kematian maternal terjadi oleh karena komplikasi obstetri secara langsung yang terdiri dari PE-E, perdarahan dan infeksi⁷. Di Indonesia pada tahun 1990 dilaporkan bahwa perdarahan adalah sebagai penyebab yang tertinggi dari kematian maternal (67%),

karena infeksi (8%) & PE-E (7%)⁸. Namun penelitian di RSUP Dr. Kariadi tahun 1996 didapatkan angka kejadian PE-E sebagai penyebab utama kematian maternal (40%), kemudian diikuti oleh karena infeksi (26,6%) dan perdarahan (24,4%)⁹. Keadaan tersebut sama pada tahun 1999 didapatkan angka kematian maternal disebabkan oleh karena PE-E (48%), perdarahan (24%) dan infeksi (14%)¹⁰.

Di Negara maju, banyak faktor yang menyebabkan turunnya angka kematian ibu (AKI) secara drastis dalam 50 tahun terakhir. Hal ini disebabkan adanya peningkatan dan perbaikan sistem pelayanan kesehatan, khususnya pemakaian antibiotika, transfusi darah dan pengaturan keseimbangan asam basa, serta peningkatan pendidikan dan pelatihan dibidang obstetri⁸.

Penelitian yang sama dilaporkan penyebab kematian maternal yang paling tinggi adalah PE-E. Keadaan tersebut dari tahun ke tahun ada kecenderungan sedikit meningkat. Jadi untuk menurunkan angka kematian ibu (AKI) diperlukan penguasaan permasalahan, pengembangan dan peningkatan pendidikan bagi setiap petugas kesehatan secara terus-menerus dalam menghadapi kasus-kasus obstetri^{1,8}. Namun demikian keadaan pasti dari kejadian utama yang menyebabkan PE-E hingga saat ini belum diketahui secara pasti tentang etiologi dan patogenesisnya³. Sehingga pada PE-E disebut *disease of theories*, dan sampai saat ini belum ada cara deteksi dini yang ideal terhadap risiko penyakit ini. Bila kelainan ini dapat dicegah dan dideteksi pada tingkat dini maka diharapkan dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas ibu & janinnya.

Walaupun penyebab PE-E secara pasti belum diketahui, namun bukti adanya perubahan-perubahan biokimiawi yang terjadi pada PE-E adalah karena invasi tidak sempurna dari trofoblast kedalam arteri spiralis dari ibu. Kegagalan invasi tersebut dapat menyebabkan penurunan perfusi uteroplasenter. Sedangkan keadaan perfusi uteroplasenter yang menurun, oleh karena terjadinya pengurangan suplai oksigen ke sitotrofoblas. Akibatnya akan terjadi fokal nekrosis seluler pada sinsitiotrofoblas sebagai kompensasi proliferasi sitotrofoblas. Dengan demikian terbentuklah sel-sel sinsitiotrofoblas baru, yang dapat menyebabkan peningkatan kadar "*Human Chorionic Gonadotropin*" (hCG)^{11,12,15}. Dilaporkan adanya peningkatan yang bermakna dari kadar serum hCG khususnya pada PE berat dibandingkan dengan kehamilan normal dan dikatakan juga dijumpai adanya peningkatan kadar serum β -hCG, sebelum gejala PE timbul^{3,12}. Sebagian besar hipotesis baru-baru ini, mengenai mekanisme patofisiologi dari hipertensi akibat kehamilan merupakan kelainan plasenta awal dan PE dimanifestasikan dengan meningkatnya resistensi pembuluh darah perifer terhadap vasospasme arteriolar dan kerusakan endotel. Karena pemeriksaan kadar serum β -hCG merupakan marker plasenta maka ada hubungannya bila kita menyelidiki korelasi yang mungkin antara kadar serum β -hCG dengan serangan dari penyakit pembuluh darah yang diakibatkan oleh karena kehamilan^{3,12-14}. Adapun pengaruh yang ditimbulkan akibat PE-E adalah pada ibu dan juga bayinya. Peneliti lain mendapatkan bahwa peningkatan kadar serum β -hCG berhubungan dengan hasil persalinan yang buruk termasuk pertumbuhan janin

terhambat (19%), partus prematurus (14%). Berat bayi yang dilahirkan pada penderita PE dipengaruhi oleh umur kehamilan, pertumbuhan janin yang terhambat, asfiksia dan dampak dari koagulopati¹⁵. Hal ini disebabkan oleh karena kelainan pada perfusi uteroplasenter, diperkirakan menyebabkan komplikasi pada janin yaitu berupa pertumbuhan janin terhambat (PJT), prematuritas, asfiksia bahkan sampai pada kematian janin^{16,17}. Salah satu komplikasi wanita hamil dengan PE yang berdampak pada bayi adalah PJT. Insiden PJT dari berbagai laporan adalah 1-3%^{15,18}. Selain PE penyebab PJT, bisa berasal dari kelompok risiko tinggi antara lain perdarahan antepartum, penyakit jantung dan penyakit ginjal. Kelompok kehamilan risiko tinggi ini merupakan penyebab dua per tiga dari PJT, sepertiga sisanya PJT merupakan kelompok risiko yang tidak diketahui^{18,19}. Pada penelitian juga didapatkan bahwa ada hubungannya antara kadar serum β -hCG dan α -feto protein dengan kejadian partus prematurus¹⁴.

Beberapa peneliti mendapatkan hasil bahwa dengan adanya peningkatan kadar β -hCG pada kehamilan trimester II dapat berhubungan dengan berat lahir rendah^{13,15}. Mengingat pemeriksaan kadar β -hCG belum pernah diteliti sebelumnya di RSUP. Dr. Kariadi Semarang dan oleh karena pemeriksaan kadar serum β -hCG merupakan marker adanya proses patologis pada plasenta yang dapat berpengaruh pada pertumbuhan janin intra uterin, maka perlu diteliti adanya hubungan antara kadar serum β -hCG dengan berat lahir.

1.2 Permasalahan

Permasalahan pada penelitian ini adalah :

- a. Apakah ada perbedaan kadar serum β -hCG pada PE-E hamil aterm dengan kadar serum β -hCG pada wanita normotensi hamil aterm?
- b. Apakah ada hubungan antara kadar serum β -hCG pada wanita hamil aterm dengan PE-E terhadap berat lahir?

1.3 Keaslian Penelitian

Pada banyak penelitian untuk mendeteksi dini PE-E dengan berbagai macam cara telah dilakukan, sehingga dapat meramalkan terjadinya suatu PE-E. Banyak parameter laboratorium dikembangkan untuk memprediksi kelompok risiko tinggi yaitu seperti pemeriksaan kadar asam urat, ureum kreatinin, SGOT/SGPT, nilai hematokrit & trombosit darah dan pemeriksaan yang lain yang dapat menggambarkan kerusakan organ akibat dari komplikasi PE-E.

Peneliti mendapatkan bukti adanya hubungan antara kenaikan kadar serum β -hCG maternal trimester II dengan perkembangan hipertensi akibat kehamilan. Didapatkan pula berdasarkan paritas, maka wanita multipara yang secara statistik memiliki hubungan bermakna antara berbagai kadar β -hCG dari median trimester II dan perkembangan selanjutnya menjadi hipertensi akibat kehamilan³.

Ada peneliti yang menyatakan bahwa kenaikan risiko PE-E pada wanita dengan peningkatan kadar hCG trimester II, menunjukkan bahwa program *screening*

trimester II dapat dikembangkan untuk membantu mereka yang mempunyai risiko tinggi menjadi PE-E¹⁶. Dalam kesimpulannya bahwa kadar hCG serum jauh lebih tinggi pada kehamilan ≥ 15 minggu, pada wanita yang mempunyai risiko terjadinya PE-E. Bukti lain bahwa kadar hCG akan naik atau meningkat secara menyolok pada kasus yang berat^{11,12}.

Telah ada laporan yang menyelidiki bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara kenaikan kadar hCG dan PE pada populasi yang kecil (5kasus)¹⁴.

Berbeda dengan penelitian sebelumnya penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ada hubungan antara kadar serum β -hCG ibu pada PE-E dengan berat lahir.

1.4 Tujuan

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah ada hubungan antara kadar serum β -hCG ibu PE-E dengan berat lahir.

1.5 Manfaat

Penelitian ini selanjutnya dapat dipakai sebagai dasar untuk penelitian yang lain apakah kadar β -hCG dapat menjadi sarana memprediksi luasnya kelainan pada plasenta, berkaitan dengan keadaan janin kurang baik pada PE-E yang dihubungkan dengan berat lahir. Selain itu penelitian juga menambah bukti ilmiah bahwa pada penderita PE-E terjadi kelainan uteroplasenter yang ditunjukkan dengan kenaikan kadar β -hCG dan dapat mengakibatkan gangguan pertumbuhan janin intrauterin.

BAB II.

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Human Chorionic Gonadotropin (hCG)

2.1.1 Sifat kimia hCG

Human Chorionic Gonadotropin (hCG) adalah suatu hormon glikoprotein yang diproduksi oleh sinsitiotrofoblas dengan berat molekul antara 36.000 – 40.000 dan terdiri dari 2 subunit polipeptida yang berkaitan dengan rantai karbohidrat yaitu α & β yang bertaut secara non kovalen²⁰⁻²². Kandungan karbohidrat dan molekul asli kira-kira 30% merupakan jumlah karbohidrat paling tinggi dijumpai pada hormon manusia. Hormon hCG ini pertama kali ditemukan dalam urine wanita hamil oleh Ascheim dan Zondek pada tahun 1927¹³.

Subunit α dari hCG identik dengan subunit α dari 3 hormon glikoprotein yang lain yaitu TSH, LH, & FSH tetapi berbeda dalam rantai karbohidratnya. Rantai karbohidrat ini terdiri dari asam sialat yang berkaitan dengan glukosa, fruktosa, galaktosa, mannos, N asetil glukosamin dan glukosamin dalam kombinasi yang bervariasi. Adapun perbedaan komponen karbohidrat akan mengubah sifat biologisnya. Sedangkan subunit β dari hCG mempunyai kemiripan dengan subunit β dari hormon LH secara biologis maupun imunologis. Hal ini terbukti pada waktu paruh hCG lebih panjang dibandingkan pada LH, oleh karena adanya perbedaan pada

rantai karbohidrat tersebut terutama lebih tingginya kandungan asam sialat yang dimiliki oleh hCG^{20,23}.

Dengan pemeriksaan tera radioimunologi terhadap subunit β -hCG maka hormon ini dapat dideteksi pada hari ke 9 sesudah ovulasi yaitu pada saat implantasi blastokis. Hormon ini mempunyai fungsi untuk mempertahankan korpus luteum pada awal kehamilan. Konsentrasi hCG akan meningkat sampai mencapai puncaknya pada usia kehamilan 60 – 90 hari. Setelah itu kadarnya turun sampai titik nadir dan dipertahankan sepanjang masa kehamilan²⁰.

2.1.2 Sintesa dan metabolisme

Sintesa molekul hCG terjadi di sinsitiotrofoblas. Sintesa rantai α & β terjadi secara terpisah. Subunit α memiliki kode gen yang sama dengan yang dimiliki oleh hormon glikoprotein yang lain. Sedangkan subunit β memiliki gen yang membawa kode terletak dalam kluster khromosom 19. Terdapat 6 gen untuk subunit β -hCG masing-masing memiliki aktifitas yang tidak sama. Hanya ada 2 gen yang ditranskripsikan secara aktif dan belum diketahui mengapa terdapat 2 gen untuk subunit β -hCG ini. Ada pendapat bahwa hal ini mungkin dibutuhkan untuk menghasilkan *out-put* hCG yang tinggi selama kehamilan dan mencerminkan evolusi kluster β -hCG yang berlangsung sangat cepat²⁰⁻²³.

Menurut peneliti ada yang berkesimpulan bahwa sel sitotrofoblas mengandung α -hCG dalam jumlah besar dan sedikit total hCG, sedangkan sel sinsitiotrofoblas

mengandung seluruh total hCG (α & β -hCG)¹². Ada pendapat lain yang menyatakan bahwa sitotrofoblas adalah progenitor (cikal bakal) dari sinsitiotrofoblas, sementara korelasi antara pembentukan dan sekresi hCG dengan jumlah sitotrofoblas mencerminkan meningkatnya konversi (perubahan) dari sitotrofoblas menjadi sinsitiotrofoblas. Sitotrofoblas bereaksi pada sinsitiotrofoblas untuk menstimulasi produksi hCG²¹.

Adapun hormon hCG sebagian besar diekskresikan melalui ginjal dengan laju klirens metabolik ± 3 ml / menit, sedangkan sisanya diekskresikan melalui hepar²³.

2.1.3 Kadar hCG dalam darah pada masa kehamilan

Peran fisiologi hCG pada kehamilan belum diketahui secara lengkap. Diduga bahwa hCG berperan sebagai luteotropin pada awal kehamilan yaitu hCG mempertahankan korpus luteum dari siklus menstruasi sehingga memacu produksi progesteron yang dibutuhkan untuk perkembangan desidua sampai plasenta mulai berperan²².

Pada kehamilan hCG dapat terdeteksi pada hari ke 8 – 9 pasca ovulasi atau setelah kenaikan kadar LH (LH *surge*). Deteksi awal dalam darah ibu hamil diketahui berhubungan dengan implantasi blastosit. Kadar hCG akan meningkat maksimal atau mencapai puncaknya dalam darah & urine ibu hamil tercapai sekitar 100.000 iu / L pada usia kehamilan 10 minggu (60 – 90 hari). Setelah itu konsentrasi hCG dalam serum darah dan urine secara perlahan akan turun sampai mencapai titik nadir sekitar 10.000 – 20.000 IU/L pada umur kehamilan 18 – 20 minggu (100 – 130 hari) dan

kadar hCG dalam plasma dipertahankan menetap sekitar 20.000 IU/L, sepanjang masa kehamilan sampai kehamilan aterm. Tidak ditemukan perbedaan yang bermakna dari kadar hCG antara umur kehamilan 18 – 40 minggu^{20,23}. Peningkatan kadar hCG sering disertai dengan peningkatan jumlah sel sinsitiotrofoblas setelah kehamilan 8 – 10 minggu, maka jumlah sel sinsitiotrofoblas menurun, akibatnya kadar hCG juga menurun. Namun laju tertinggi dari sekresi hCG bersamaan waktunya dengan saat dimana sitotrofoblas di plasenta jumlahnya paling tinggi^{15,21,23}.

Keadaan-keadaan yang meningkatkan kadar hCG pada kehamilan selain pada PE-E, dijumpai pula pada kehamilan dengan janin ganda, kehamilan janin tunggal dengan eritroblastosis akibat dari isoimunisasi maternal, kehamilan dengan DM, dan terutama pada wanita dengan mola hidatidosa & koriokarsinoma²³.

Peningkatan jumlah hCG & β -hCG pada penderita PE diduga oleh karena peningkatan jumlah sel sitotrofoblas yang berdeferensiasi dan pembentukan sel-sel sinsitiotrofoblas yang baru²⁰. Pada keadaan patologi dimana terjadi hipoksia fetoplasental (hipertensi kronik, PE & DM) ditemukan bukti adanya hiperplasi sitotrofoblas²¹. Ada peneliti yang melaporkan bahwa pada penderita hipertensi dalam kehamilan terjadi hipoperfusi uteroplasental yang mengakibatkan suplai oksigen ke sitotrofoblas berkurang dan akhirnya produksi hCG meningkat¹³. Ada yang berpendapat bahwa kerusakan dini pada pembuluh darah pada plasenta menyebabkan suplai oksigen berkurang dan pada akhirnya terjadi peningkatan produksi hCG oleh karena hiperplasi sel-sel sitotrofoblas¹⁵.

Pada penelitian invitro juga ditemukan adanya peningkatan produksi hCG pada keadaan dimana terjadi penurunan tekanan oksigen²⁰. Teori lain menyebutkan bahwa penurunan aliran darah uteroplasenter menyebabkan iskemia uterus sehingga terjadi pelepasan bahan trofoblas kemudian terjadi pelepasan tromboplastin ke dalam sirkulasi darah ibu^{20,23,24}.

2.1.4 Cara pemeriksaan hCG

Hormon ini dapat dideteksi dalam serum darah dengan menggunakan beberapa metode antara lain^{25,26} :

- a. Inhibisi aglutinasi
- b. *Radio immuno assay (RIA)*
- c. *Enzym linked immunoabsorbent assay (ELISA)*
- d. *Radio receptor assay*
- e. *IRMA (Immuno Radio Metric Assay)*

Pada penelitian ini selanjutnya menggunakan pemeriksaan dengan metode *IRMA*.

Pendeteksian hCG menggunakan tehnik IRMA ini adalah suatu pemeriksaan hCG yang bersifat kualitatif dan kuantitatif menggunakan radioisotop I¹²⁵ yang telah dilabel dengan suatu anti hCG. Antigen tersebut akan mengikat sebagian antibodi. Antibodi yang bebas kemudian disingkirkan dengan menambahkan antigen padat. Antibodi bertanda zat radioaktif yang diikat antigen dalam larutan selanjutnya diperiksa. Radioaktivitas larutan tersebut adalah sebanding dengan jumlah antigen yang dicari.

Bahan : Coat-A-count hCG IRMA adalah suatu teknik immunoradiometrik bersifat solid. Teknik ini menggunakan : (1) Fase cairan I^{125} dilabel dengan poliklonal antibodi anti hCG. (2) Monoklonal antibodi anti hCG yang diimobilisasikan pada dinding tabung polystyrene.

Prinsip kerja :

- hCG dalam serum diperangkap diantara pelacak poliklonal dan antibodi monoklonal yang ada pada tabung.
- Pelacak poliklonal yang tidak terikat diambil dengan mencuci tabung.
- Tabung dimasukkan dalam Gamma counter selama 1 menit. Konsentrasi hCG serum sesuai jumlah yang dihitung oleh alat tersebut.
- Penentuan kadar yang tepat masih dilakukan dengan membandingkan jumlah hasil penghitungan dengan kalibrator yang telah disediakan. Kemudian hasil penghitungan dengan kalibrator tersebut dibuat suatu kurva ROC yang telah dibuat standarisasi.
- Teknik ini adalah bentuk sederhana dari teknik kuantitatif dengan suatu batasan berupa cut off point tertentu dari kurva kalibrasi yang sesungguhnya.
- Setelah diketahui hasilnya, bisa dilanjutkan dengan teknik kuantitatif (dengan menggunakan rumus) untuk menentukan kepastian kadar hCG.

Bila dibandingkan dengan pemeriksaan pada metode ELIZA, maka pada pemeriksaan dengan metode RIA / IRMA lebih sensitif, tetapi reagensnya kurang stabil^(25,26).

2.2 PREEKLAMPSI – EKLAMPSI

2.2.1 Definisi Preeklamsi-Eklamsi

Pada PE-E dapat diklasifikasikan / dikelompokkan sebagai Hipertensi dalam kehamilan (HDK). Selain itu sering dinyatakan antara lain sebagai : *Acute hypertension in pregnancy, Toxemia Gravidarum, Pregnancy induced hypertension*^{2,27, 28}.

Beberapa definisi HDK dikemukakan antara lain sebagai berikut²⁸⁻³³:

- a. Suatu hipertensi akut yang terjadi setelah usia kehamilan 24 minggu.
- b. Peningkatan tekanan darah diastole melampaui 90 mmHg atau lebih, tanpa disertai proteinuria pada wanita hamil yang sebelumnya normotensi dan non proteinuria.
- c. Terjadinya hipertensi selama kehamilan atau dalam 24 jam pertama pasca persalinan pada ibu yang sebelumnya normotensi.
- d. Suatu peningkatan tekanan darah pada pertengahan kehamilan tanpa riwayat hipertensi sebelumnya atau gejala komplikasi pada hipertensi.

Adapun definisi dari Preeklamsi adalah timbulnya hipertensi disertai proteinuria dan atau edema pada umur kehamilan setelah 20 minggu / segera setelah persalinan. Sedangkan yang disebut Eklamsi adalah suatu kelainan akut pada wanita hamil, bersalin atau nifas yang ditandai dengan timbulnya kejang dan atau koma. Sebelumnya penderita tersebut telah menunjukkan gejala atau tanda Preeklamsi dan kejang yang timbul bukan akibat kelainan neurologis.

2.2.2 Klasifikasi

Etiologi dan patogenesis pada PE-E / Hipertensi Dalam Kehamilan sampai saat ini belum jelas, sehingga pada penyakit ini sering disebut sebagai *Disease of Theories*²⁸⁻³³. Organisasi Gestosis mengajukan terminologi baru yaitu EPH Gestosis yang terdiri dari E:Edema, P: Proteinuria, H: Hipertensi, Gestasi : Kehamilan dan Osis: abnormalitas.

Ada beberapa klasifikasi yang dipakai untuk PE / HDK diantaranya adalah sbb :

A. Klasifikasi yang dikutip dari William Obstetri^{31,32}.

1. Hipertensi yang diinduksi oleh kehamilan (*Pregnancy induced hypertension*), yang dibagi atas :
 - a. Hipertensi
 - b. Preeklampsia :
 - b.1. PE ringan
 - b.2. PE berat
2. Hipertensi kronis
3. Hipertensi yang diperberat oleh kehamilan :
 - a. Superimposed PE
 - b. Superimposed E

B. Klasifikasi yang dipakai oleh *The Committee in Terminology of the American College of Obstetricians and Gynaecologists* tahun 1972, seperti yang dikutip oleh Satgas Gestosis POGI tahun 1985²⁸:

1. Hipertensi dalam kehamilan sebagai penyakit yang berhubungan langsung dengan kehamilan : PE, E
2. Hipertensi dalam kehamilan sebagai penyakit yang tidak berhubungan dengan kehamilan : hipertensi kronik.

3. PE-E pada hipertensi kronik atau *superimposed*
4. *Transient Hypertension*.
5. Hipertensi dalam kehamilan yang tidak dapat diklasifikasikan.

2.2.3 Etiologi dan patogenesis PE-E

Etiologi dan patogenesis dari PE-E belum diketahui secara jelas³⁴⁻³⁶. Beberapa hipotesis yang diajukan adalah kerusakan endothel pembuluh darah akibat stress oksidatif yang disebabkan atherosklerosis, teori lain yang diajukan adanya faktor genetik yang menjadi penyebab PE-E³⁵. Hasil penelitian menunjukkan pada PE-E dijumpai adanya penurunan aliran darah uteroplasenter. Walaupun demikian belum jelas diketahui apakah penurunan aliran darah tersebut merupakan penyebab atau akibat dari PE-E³⁶. Ada banyak faktor predisposisi yang dicurigai berperan dalam terjadinya PE diantaranya adalah sebagai berikut^{2,37-43} :

- a. Usia
- b. Paritas, ras dan golongan etnis
- c. Faktor genetik
- d. Faktor diet
- e. Faktor lingkungan : ketinggian di permukaan laut, wilayah urban & rural, iklim dan musim dan lain lain
- f. Faktor tingkah laku & sos-ek : merokok, faktor sosioekonomi, aktifitas fisik.
- g. Faktor hiperplasentosis : kehamilan ganda, hidrops fetalis, DM, Mola Hidatidosa
- h. Gangguan dalam perfusi plasenta

- i. Kerusakan sel endotel
- j. Regangan otot uterus
- k. Peningkatan kepekaan susunan saraf pusat
- l. Ketidak seimbangan prostasiklin dan tromboksan
- m. Perubahan reaktifitas vaskuler
- n. Faktor imunologi
- o. Koagulasi intravaskuler yang menyeluruh
- p. Penurunan laju infiltrasi glomerulus yang disertai dengan retensi garam dan air.

Adanya patogenesis yang menerangkan terjadinya hipertensi dalam kehamilan antara lain adalah^{31-33,42} :

a. Defisiensi migrasi trofoblastik :

Defek primer adalah kegagalan dari invasi trofoblast pada decidua *extra cellular matrix* yang diduga disebabkan oleh karena respon imun terhadap invasi sel sitotrofoblast. Secara histopatologis menunjukkan adanya penyimpangan invasi trofoblas, sehingga terjadi berkurangnya molekul-molekul yang melekat pada sel dan mengakibatkan gangguan invasi uterin yang dangkal. Gangguan tersebut menyebabkan gagalnya untuk mengubah arteri spiralis menjadi pembuluh darah yang berresistensi rendah, dimana selanjutnya menyebabkan sekresi senyawa vasoaktif yang menyebabkan hipertensi pada kehamilan. Peningkatan tekanan darah ibu akan menyebabkan kerusakan arteri spiralis sampai dengan terjadinya oklusi arteri dan berakibat infark pada plasenta^{11,13,36}. Gangguan aliran darah

uteroplasenter akan menyebabkan berkurangnya aliran darah kedalam intervilli sampai pada tingkat cukup mampu untuk mempertahankan kehidupan villi khorialis⁴⁴. Pada keadaan dimana terjadi penurunan aliran darah sehingga terjadi pula pengurangan suplai oksigen ke sitotrofoblas, dimana keadaan tersebut akan merangsang proliferasi sel trofoblast dengan pembentukan sel sinsitiotrofoblast baru yang dapat menyebabkan peningkatan produksi hCG¹².

b. Hipoperfusi Uteroplasenter

Akibat dari defisiensi migrasi trofoblastik dan terjadinya kegagalan invasi kedalam arteri spiralis, maka dapat menyebabkan penurunan perfusi uteroplasenter.

c. Ketidakseimbangan Prostaglandin

Bukti-bukti pada PE didapatkan adanya ketidakseimbangan produksi plasenta yaitu 2 prostaglandin utama : penurunan prostasiklin vasodilator dan peningkatan tromboksan vasokonstriktor selama peningkatan oksida toksik. Perubahan-perubahan ini telah menunjukkan adanya serangan PE yang mendahului dan dihubungkan dengan aliran darah uteroplasenter. Pada sisi lain ketidakseimbangan prostaglandin oleh karena perubahan-perubahan sel-sel endothel dengan faktor sirkulasi yang meningkat akibat dari hipoperfusi plasenta. Sehingga dengan adanya perubahan-perubahan awal plasenta pada PE yang mengakibatkan hipoperfusi villi plasenta akan menyebabkan peningkatan produksi β hCG.

d. Perubahan Endotelial

Terdapat bukti-bukti terhadap substansi yang disekresi oleh plasenta yang dalam

sirkulasinya merubah sel-sel endotel yaitu:

1. Plasenta tidak memproduksi faktor-faktor vasodilator autokrin dan parakrin seperti nitrat oksida dan prostasiklin
2. Plasenta memproduksi faktor-faktor vasokonstriksi seperti endotelin atau faktor pembekuan derivat platelet.

e. Peningkatan respon terhadap Angiotensin II

Wanita dengan PE mempunyai respon presor terhadap angiotensin II yang meningkat pada awal usia kehamilan 22 minggu, sering 10 – 15 minggu sebelum hipertensi muncul. Sebagai akibatnya kadar plasma renin dan angiotensin II menurun, sehingga jumlah dan ikatan afinitas reseptor angiotensin II terhadap platelet meningkat.

f. Kerentanan genetika

Telah dikemukakan tentang berbagai kemungkinan patogenesis PE, namun faktor keluarga juga sangat berperan. PE sering muncul pada wanita yang mempunyai faktor keluarga yang nampak menurun dari ibu yang mempunyai riwayat PE dan frekwensi Eklamsi menurun pada anak wanita dengan Eklamsi.

g. Koagulasi Intravaskuler

Aktivasi koagulasi intravasculer dan deposit fibrin akibat adanya kerusakan-kerusakan organ yang muncul pada PE. Peningkatan kadar plasma dari indikator aktivasi platelet, koagulasi (kompleks thrombin-antithrombin III), dan kerusakan sel endotel (fibronektin dan laminin) dapat diukur sampai 4 minggu sebelum serangan atau gejala klinis PE timbul.

h. Kelainan Imunologi

Ada beberapa pendapat yang menyatakan bahwa mekanisme imunologi didukung oleh adanya penurunan insiden PE pada wanita yang pernah hamil aterm atau transfusi darah sebelumnya³³. Hal ini karena berhubungan dengan awalnya respon penderita terhadap antigen-antigen asing & kelainan respon imun terhadap invasi sel sitotrofoblas^{33,36}.

i. Perubahan-perubahan dalam transport sodium

Sebagian besar perubahan-perubahan pada transport sodium melalui membran sel yang terjadi pada kehamilan normal akan nampak menonjol selama PE.

j. Yang diduga sebagai faktor penyebab yang lain :

- j.1 Hiperinsulinemia.
- j.2 Plasma endotelin.
- j.3 Serotonin.
- j.4 Aktivitas sistem nervus simpatetik.
- j.5 Kalsium dan hormon paratiroid.

2.2.4 Diagnosis

Menurut Satgas Gestosis POGI, 1985 yaitu :

Preeklampsia adalah timbulnya hipertensi disertai proteinuria dan atau edema pada umur kehamilan setelah 20 minggu atau segera setelah persalinan. Disebut hipertensi dalam kehamilan bila memenuhi kriteria sebagai berikut²⁸ :

- a. didapatkan kenaikan tekanan darah sistolik ≥ 30 mmHg atau

b. didapatkan kenaikan tekanan darah diastolik ≥ 15 mmHg atau

c. tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg, diastolik ≥ 90 mmHg

Pengukuran tekanan darah ini harus dilakukan sekurang-kurangnya 2x dengan selang waktu 6 jam dan ibu telah dalam keadaan istirahat sedikitnya 10 menit.

Proteinuria, bila dijumpai protein dalam urin

a. Secara kuantitatif : melebihi 0,3 mg/l dalam 24 jam atau 1 gram/ lt dalam 2x pengambilan air kencing yang dikeluarkan dengan kateter atau urin midstream dalam jarak 6 jam.

b. Secara kualitatif : menunjukkan (+) 1 atau (+) 2 pada pengambilan urin yang sama.

Edema, merupakan penimbunan cairan dalam tubuh yang berlebihan dan merupakan gejala awal PE. Edema ini dapat terjadi pada seluruh tubuh atau ditempat-tempat tertentu seperti didaerah pretibia, dinding abdomen, lumbosakral, wajah dan tangan setelah semalam tirah baring.

Diagnosis Preeklamsi berat didapatkan adanya gejala preeklamsi dengan disertai satu atau lebih dari gejala atau tanda dibawah ini :

a. Tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg, diastolik ≥ 110 mmHg.

b. Proteinuria ≥ 5 gram / 24 jam atau (+) 4 pada pemeriksaan secara kualitatif.

c. Oligouri yaitu produksi air kencing < 500 cc / 24 jam yang disertai dengan kenaikan kadar kreatinin plasma.

d. Gangguan visus dan serebral.

- e. Nyeri epigastrium atau nyeri kwadran kanan atas abdomen.
- f. Edema paru-paru
- g. Pertumbuhan janin terhambat.
- h. Sindroma HELLP (Hemolisis, Elevated Liver enzym, Low Platelet count)

Disebut Preeklampsi ringan bila didapatkan gejala preeklampsi, tapi tidak termasuk gejala atau tanda dari preeklampsi berat.

Sedangkan diagnosis Eklampsi ditegakkan dengan adanya kejang dan atau penurunan kesadaran (koma) pada wanita hamil, bersalin atau masa nifas yang sebelumnya penderita telah menunjukkan gejala / tanda PE. Adapun timbulnya kejang bukan akibat suatu kelainan neurologis.

2.2.5 Komplikasi Dari PE

Pada PE dapat menyebabkan terjadinya komplikasi-komplikasi sebagai berikut²⁹⁻³² :

- Eklampsi
- Solutio Plasentae
- Partus Prematurus
- Komplikasi dari hipertensi : *ARF, Stroke, HHD*
- *Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)*
- Perdarahan Post Partum
- *HELLP Syndrom*
- *Intra Uterin Growth Retardation, Intra Uterin Fetal Death*

2.3 Hubungan antara kadar serum β hCG pada PE-E dengan berat lahir

Pada PE/E akan terjadi gangguan perfusi materno-plasental yang merupakan sebab utama peningkatan morbiditas dan mortalitas perinatal pada kehamilan dengan komplikasi hipertensi atau hipertensi yang diperberat karena kehamilannya. Hal ini dapat ditandai dengan adanya penurunan perfusi uteroplasenter 2 sampai 3 kali pada penderita dengan hipertensi dibandingkan dengan kehamilan yang normal^{31,36,42}. Dengan adanya suatu penurunan perfusi uteroplasenter maka dapat mengakibatkan adanya gangguan pertumbuhan janin intrauterin. Ada peneliti yang menerangkan bahwa kehamilan dengan risiko Kecil untuk Masa Kehamilan (KMK) dan hipertensi dapat mempunyai perfusi uteroplasenter yang rendah lebih awal¹³. Sedangkan pengurangan suplai oksigen ke sitotrofoblast akan dapat menyebabkan peningkatan produksi hCG. Pengurangan suplai oksigen tersebut akan menyebabkan adanya gangguan iskemia uteroplasenter, sehingga akan terjadi nekrosis seluler pada plasenta. Nekrosis seluler tersebut terutama pada sinsitiotrofoblas dan sebagai mekanisme kompensasi, maka akan terjadi suatu proliferasi seluler dari sitotrofoblas, sehingga secara mikroskopis akan tampak gambaran trofoblas dengan jaringan sitotrofoblas yang dominan dan jaringan baru tersebut merupakan hasil dari perubahan sitotrofoblas. Selain itu proliferasi sitotrofoblas pada PE berat ditransformasikan menjadi sinsitiotrofoblas dalam waktu 72 jam¹¹. Adanya peningkatan jaringan sitotrofoblas dengan jaringan yang baru tersebut, maka akan meningkatkan total hCG termasuk subunit α & β . Peningkatan kadar dari β -hCG

serum ini yang menggambarkan adanya reaksi patologis dari plasenta pada kasus PE berat sebagai akibat dari transformasi sitotrofoblas yang baru dan juga sekaligus dapat menggambarkan berat ringannya penyakit tersebut. Dengan demikian hCG dapat merupakan sebagai faktor risiko meningkatkan identifikasi pada janin yang berisiko terjadi BBLR, KMK, dan prematuritas^{3,11,13}.

Peningkatan kadar β -hCG trimester ke II dan ke III beberapa penelitian juga telah dihubungkan dengan hasil keluaran kehamilan yang buruk. Beberapa peneliti yang telah mendapatkan sejumlah plasenta pada penderita PE yang mempunyai kadar subunit hCG α & β lebih tinggi dalam lapisan sinsiotrofoblast¹⁵. Keadaan ini menonjol pada wanita dengan PE berat dan tidak muncul pada wanita dengan kehamilan normal. Hal ini dapat memberikan sebuah keterangan terhadap peningkatan kadar serum β -hCG maternal pada penderita dengan PE. Peneliti lain mengevaluasi peningkatan kadar serum α -Feto Protein (AFP) dan β -hCG yang dihubungkan dengan hipertensi akibat kehamilan¹⁴. Sedangkan ada yang berpendapat bahwa peningkatan kadar β -hCG (> 2.0 MoM) berhubungan dengan peningkatan yang bermakna pada hipertensi akibat kehamilan (rasio risiko 1.7) dan hipertensi akibat kehamilan dengan proteinuria (rasio risiko 5.1). Mereka menduga bahwa perubahan-perubahan plasenta, menyebabkan peningkatan kadar β -hCG. Perubahan-perubahan tersebut juga merupakan faktor predisposisi terjadinya keluaran yang buruk, seperti keguguran, persalinan prematur atau kematian intrauterin^{14-16,43}. Peneliti lain melaporkan bahwa peningkatan kadar β -hCG berhubungan dengan

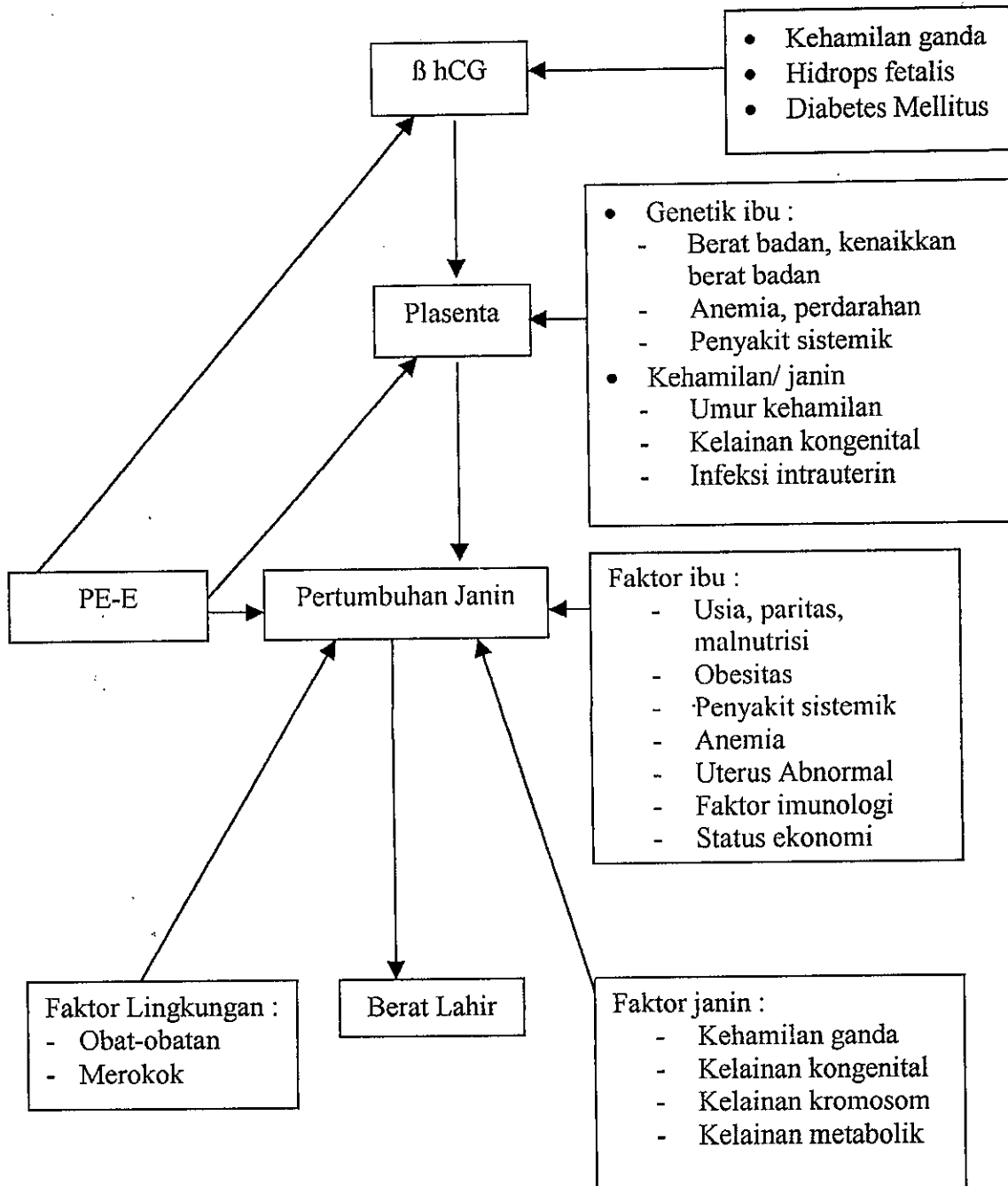
peningkatan risiko terhadap berat badan lahir rendah (risiko relatif:4.0), persalinan prematur (risiko relatif : 2.8) dan pertumbuhan janin intrauterin yang terhambat (risiko relatif :1.8)¹³.

Pendapat yang menyatakan bahwa PE yang timbul pada trimester ke III kehamilan dengan tekanan darah diastolik yang tinggi akan meningkatkan risiko terjadinya Pertumbuhan Janin yang Terhambat (PJT)⁴⁴. Selain itu peneliti lain ada yang memperkirakan adanya faktor lain yang ikut berperan dalam pengaturan pertumbuhan janin intrauterin, misalnya hormon leptin^{45,46}. Leptin adalah suatu hormon yang dihasilkan oleh jaringan lemak yang berfungsi untuk regulasi berat badan dan hemostasis energi. Pada saat kehamilan dilaporkan sel tropoblast juga mensekresi hormon leptin kedalam sirkulasi darah ibu dalam jumlah yang besar dibanding dengan wanita obese yang tidak hamil. Pada kehamilan normal, kadar leptin berubah dengan pola yang sama dengan kadar β hCG. Kadar leptin meningkat mulai dari trimester I dan mencapai puncak pada trimester II, dan cenderung sedikit menurun lalu menetap pada trimester III. Peran leptin pada kehamilan diduga adalah regulasi tumbuh kembang janin, angiogenesis plasenta, hemopoiesis embryo dan hormon biosintesis pada unit maternal-fetoplasental⁴⁶. Pada keadaan Preeklampsia terjadi peningkatan kadar leptin akibat adanya hipoksi sel tropoblast⁴⁵. Peningkatan kadar leptin ini bertujuan untuk meningkatkan proses angiogenesis yaitu meningkatkan sirkulasi uteroplasenta. Pada PE-E terjadi penekanan angiogenic faktor (*vascular endothelial dan plasental growth factor*)⁴⁶. Walaupun demikian hal ini

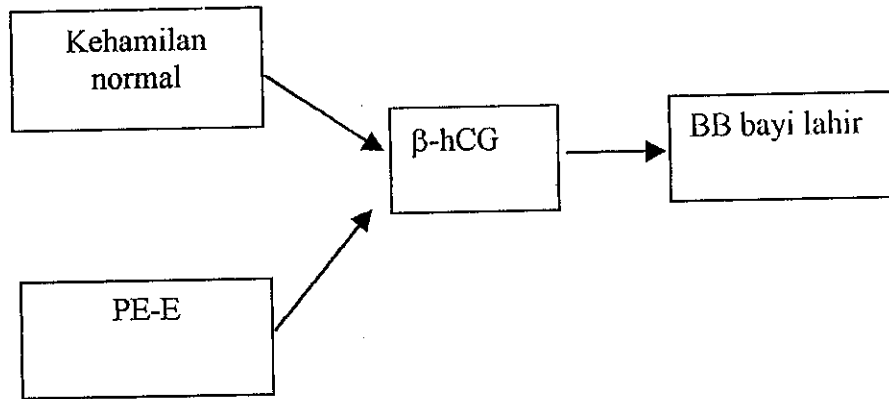
masih membutuhkan penelitian lebih lanjut, menimbang adanya beberapa hasil penelitian yang hasilnya tidak konsisten⁴⁵.

Penelitian di RSUP Dr. Kariadi tahun 1999 mendapatkan hasil bahwa pada PE lebih banyak didapatkan kelainan morfologi plasenta dibandingkan dengan kehamilan normal dalam hal kejadian infark dan perubahan gambaran histologi⁴⁷. Tingginya kejadian infark pada PE disebabkan oleh karena terjadinya penurunan perfusi uteroplasenter sehingga aliran darah kedalam intervilli berkurang sampai pada tingkat tidak cukup mampu untuk mempertahankan kehidupan villi korialis^{36,44}.

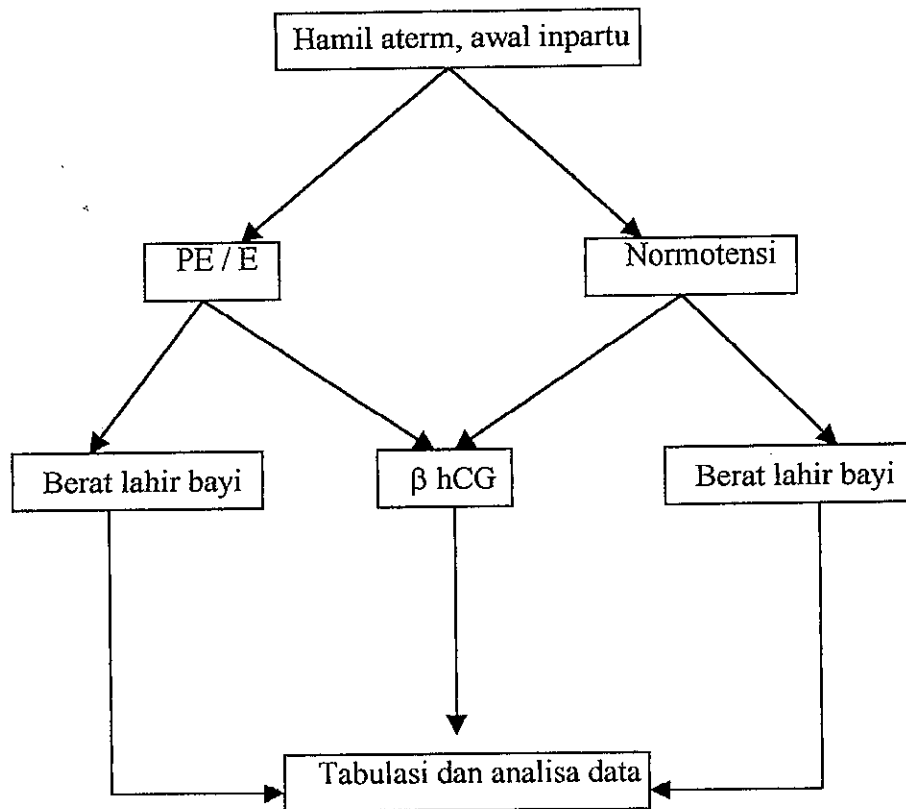
2.4 Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konsep



2.6 ALUR PENELITIAN



BAB III.

HIPOTESIS

1. Kadar serum β -hCG pada ibu dengan Preeklampsia-Eklampsia lebih tinggi dibandingkan dengan ibu hamil normotensi.
2. Semakin tinggi kadar serum β -hCG pada ibu dengan Preeklampsia-Eklampsia, maka semakin rendah berat lahir bayi.

BAB IV.

METODE PENELITIAN

4.1 RUANG LINGKUP PENELITIAN

1. Ruang Lingkup Keilmuan

Ruang lingkup keilmuan penelitian ini : ilmu kebidanan dan penyakit kandungan.

2. Ruang Lingkup Tempat

Ruang lingkup tempat penelitian ini adalah Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, Bagian Kebidanan dan Penyakit kandungan.

3. Ruang Lingkup Waktu

Ruang Lingkup waktu adalah bulan.

4.2 JENIS PENELITIAN DAN RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian prospektif dengan menggunakan rancangan belah lintang.

4.3 POPULASI DAN SAMPEL

4.3.1 Populasi Target

Populasi target penelitian ini adalah ibu hamil aterm dengan preeklampsieklamsi dan neonatus yang dilahirkan dari ibu tersebut.

4.3.2 Populasi Terjangkau

Populasi target penelitian ini adalah ibu hamil aterm dengan preeklampsia-eklampsia dan neonatus yang dilahirkan dari ibu tersebut di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang pada periode penelitian.

4.3.3 Sampel penelitian

Ibu hamil aterm dengan preeklampsia-eklampsia dan neonatus yang dilahirkan dari ibu tersebut di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang pada periode penelitian yang memenuhi kriteria sebagai berikut:

4.3.4 Besar sampel:

1. Besar sampel minimal untuk mencari perbedaan antara kadar β -hCG PE-E hamil aterm dengan wanita normotensi hamil aterm dihitung dengan rumus besar sampel untuk uji beda rerata 2 populasi, yaitu:

$$n = \left[\frac{2 \sigma (z \alpha + z \beta)}{\Delta} \right]^2$$

$$z \alpha = 1.96 (\alpha = 0.05)$$

$$z \beta = 0.84 (\beta = 0.2, \text{power} = 80\%)$$

$$\begin{aligned} \sigma &= \text{simpang baku kadar } \beta\text{-hCG pada wanita hamil normal} \\ &= 1.03 \text{ IU/ml (Lukas E, 1998)}^{48}. \end{aligned}$$

Δ = beda rerata 2 populasi

= rerata kadar β -hCG pada kehamilan dengan PE-E - rerata kadar β -hCG pada kehamilan normal

$$= 2.4 \text{ IU/ml} - 1.8 \text{ IU/ml}$$

$$= 0.6$$

Dengan menggunakan data diatas, maka besar sampel = 32 orang

Bila ada kemungkinan *drop-out* oleh karena data tidak lengkap ataupun karena sampel darah rusak adalah maksimal 10 %, maka jumlah sampel minimal adalah:

$$N = \frac{n}{(1 - 0.1)^2} = \frac{32}{0.81} = 40 \text{ orang}$$

2. Untuk mencari hubungan antara kadar β -hCG ibu dengan berat lahir neonatus yang dilahirkan dari ibu dengan preeklamsi-eklamsi, perhitungan besar sampel menggunakan rumus besar sampel untuk mencari hubungan, yaitu:

$$N = \left[\frac{(z\alpha + z\beta)}{0.5 \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right]^2 + 3$$

$$z\alpha = 1.96 (\alpha=0.05)$$

$$z\beta = 0.84 (\beta = 0.2, \text{power} = 80\%)$$

r = besarnya koefisien korelasi, besar nilai r diasumsikan = 0.5 oleh karena besarnya nilai r pada hubungan antara β -hCG dengan berat lahir belum pernah dilaporkan sebelumnya. Nilai koefisien korelasi 0.5 \rightarrow berarti ada korelasi yang moderat antara kadar β -hCG ibu dengan berat lahir neonatus.

Sesuai dengan rumus dan nilai diatas, maka besar sampel adalah:

$$N = 28.92 \approx 29 \text{ orang}$$

Bila diperkirakan dapat terjadi 10 % data tidak dapat dipergunakan, misalnya karena kerusakan sampel dan sebagainya, maka besar sampel menjadi :

$$N = \frac{n}{(1-0.1)^2}$$

$$= \frac{29}{0.81} = 35.8 \approx 36 \text{ orang}$$

Berdasarkan perhitungan 1 dan 2, maka besar sampel minimal adalah 40 orang. Dengan rincian 40 orang pada kelompok PE-E kehamilan trimester III (aterm) dan 40 orang wanita hamil normal trimester III(aterm).

4.3.5 Kriteria sampel

Kriteria inklusi untuk ibu adalah:

1. Kehamilan tunggal, anak hidup, hamil TM III (aterm) atau awal inpartu.
2. Tidak ada komplikasi kehamilan seperti : hidramnion, perdarahan antepartum.
3. Status gizi baik
4. Tidak ada riwayat penyakit sistemik seperti diabetes mellitus, kelainan jantung, kelainan paru, anemia berat dan sebagainya.

Kriteria eksklusi ibu:

1. Umur kehamilan tidak dapat ditentukan
2. Tidak bersedia diikutsertakan dalam penelitian

Kriteria inklusi untuk neonatus : Lahir genap bulan

Kriteria eksklusi untuk neonatus : Ada cacat bawaan

4.4 Variabel penelitian

1. Untuk mencari perbedaan kadar β -hCG antara PE-E dan kehamilan normal trimester III(aterm):
 - a. Variabel bebas : Kelompok PE-E dan kelompok wanita normal hamil trimester III(aterm). Skala: kategorial (nominal).
 - b. Variabel terikat : kadar β -hCG (mIU/ml)

2. Untuk mencari hubungan antara kadar β -hCG dengan berat badan janin
 - a. Variabel bebas adalah kadar β -hCG ibu hamil trimester III(aterm) dengan preeklampsia-eklampsia dan Skala kontinyu.
 - b. Variabel tergantung adalah berat lahir neonatus dari ibu dengan preeklampsia-eklampsia. Skala kontinyu.

4.5 Data yang dikumpulkan

1. Karakteristik ibu : Identitas, paritas, umur, riwayat kehamilan dan persalinan sebelumnya, umur kehamilan sekarang, status gizi (TB&BB) dan kadar hemoglobin.
2. Perjalanan penyakit preeklampsia-eklampsia : gejala klinis, tekanan darah, kadar β -hCG, cara persalinan, indikasi tindakan dan keadaan plasenta dalam hal infark pada preeklampsia-eklampsia.
3. Karakteristik neonatus: berat lahir, *outcome* neonatus.

4.6 Cara pengumpulan data

Data karakteristik ibu dikumpulkan berdasarkan hasil wawancara pemeriksaan pada trimester III kehamilan (aterm), semua data yang terkumpul dicatat dengan lembar khusus untuk penelitian ini.

Kadar β -hCG diukur dengan metode IRMA dan dinyatakan dalam mIU/mL, sampel darah yang digunakan adalah sampel darah vena. Pengambilan sampel darah dilakukan sebelum ibu melahirkan.

Berat lahir bayi dinyatakan dalam gram dan outcome bayi dinyatakan baik, asfiksia ringan, sedang sampai berat. Penilaian outcome bayi dilakukan segera setelah neonatus dilahirkan (menit 1-5-10). Data karakteristik neonatus lainnya diperoleh dari pemeriksaan fisik sesuai dengan data pada catatan medik.

4.7 Pengolahan data

Setelah data terkumpul akan dilakukan data *cleaning*, *coding*, tabulasi dan *entry* data kedalam komputer. Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis.

Pada analisa deskriptif variabel yang berskala kategorial akan dinyatakan dalam distribusi frekuensi dan proporsi (n dan %), sedangkan data dengan skala kontinyu akan dinyatakan dalam rerata (mean) dan simpang baku (SD). Uji hipotesis untuk mencari beda antara rerata kadar β -hCG pada PE-E hamil trimester III (aterm) dengan hamil normal trimester III (aterm) akan digunakan uji-*t* tidak berpasangan. Uji χ^2 (untuk variabel berskala kategorial) dan uji *t* atau uji non-parametrik yang sama (untuk variabel yang berskala kontinyu) juga digunakan untuk menguji perbedaan antara variabel karakteristik subyek

penelitian, apabila variabel bebas yang diuji memiliki lebih dari 2 kategori maka akan digunakan uji non-parametrik Kruskal-Wallis. Apabila distribusi kadar β -hCG tidak normal akan digunakan uji non-parametrik Mann-Whitney. Untuk uji hipotesis adanya hubungan, akan digunakan uji korelasi dari Pearson, uji ini dipilih oleh karena akan dicari korelasi antara variabel bebas (kadar β -hCG) yang berskala kontinyu dengan variabel terikat (berat badan lahir neonatus) yang juga berskala kontinyu.

Kriteria besarnya r (koefisien korelasi) adalah seperti pada tabel dibawah⁴⁹ :

R	Arti
0.00	Tidak ada korelasi
0.00 s/d 0.19	Korelasi amat rendah
0.20 s/d 0.39	Korelasi rendah
0.40 s/d 0.69	Korelasi moderat (cukup)
0.70 s/d 0.89	Korelasi tinggi
0.90 s/d 1.00	Korelasi sangat tinggi
1.00	Korelasi sempurna

Sumber: Cohen L, Holliday M. Practical Statistics for Students. 2nd.
London: Paul Chapman. 1998

Batas derajat kemaknaan adalah apabila $p \leq 0.05$, dengan 95 % interval kepercayaan. Analisis data dilakukan dengan program SPSS for Window versi 10.05.

4.8 Definisi Operasional

4.8.1 Preeklampsia

Preeklampsia adalah penyakit yang ditandai dengan adanya hipertensi pada saat kehamilan dengan kenaikan tekanan diastolik ≥ 90 mmHg atau tekanan sistolik ≥ 140 mmHg disertai proteinuria (≥ 300 mg protein pada urin tampung 24 jam atau $\geq +1$ protein pada 2 X sampel urin yang diperiksa selang 6 jam) dan edema. Edema dan proteinuria bisa didapatkan salah satu atau keduanya.

Dinyatakan preeklampsia berat apabila terdapat gejala preeklampsia dengan disertai minimal satu dari tanda dan gejala dibawah ini:

1. Tekanan sistolik ≥ 160 mmHg atau tekanan diastolik ≥ 110 mmHg
2. Proteinuria ≥ 5 gram pada urin tampung 24 jam atau +3 s/d +4 pemeriksaan protein kualitatif)
3. Oliguria, diuresis < 500 ml per 24 jam
4. Keluhan serebral, gangguan penglihatan, edema pulmonum, nyeri epigastrik, gangguan fungsi hepar yang tidak diketahui sebabnya, trombositopenia

Eklampsia adalah kejang yang terjadi pada saat kehamilan, bersalin atau masa nifas yang tidak berhubungan dengan adanya kelainan neurologis pada wanita dengan kriteria preeklampsia.

4.8.2 Umur ibu adalah umur yang tercantum pada catatan medik dinyatakan dalam tahun penuh. Skala: Kontinyu

4.8.3 Umur kehamilan dinyatakan dalam minggu, ditentukan secara klinis dengan perhitungan Hari Pertama Haid Terakhir (HPHT) maupun dengan pemeriksaan ultrasonografi sesuai dengan data yang tercantum pada catatan medik. Skala: Kontinyu

4.8.4 Paritas adalah jumlah melahirkan anak dengan berat badan lebih dari 500 gram, berdasarkan data yang tercantum pada catatan medik. Skala: Ordinal

4.8.5 Berat bayi lahir adalah berat badan yang ditimbang setelah bayi lahir dan dipotong talipusatnya, dengan menggunakan timbangan bayi yang ada di kamar bersalin. Berat badan dinyatakan dalam gram dan tercantum pada catatan medik. Skala: Kontinyu.

4.8.6 Kadar β -hCG darah diperiksa dengan metode IRMA. Sampel darah yang digunakan adalah darah vena yang diambil dari vena mediana cubiti sebanyak 3 ml. Sampel darah dikirim ke laboratorium patologi klinik dalam botol tanpa antikoagulan & yang sudah dipisahkan dari serumnya. Kadar β -hCG dinyatakan dalam mIU/ml.

4.9 Etika Penelitian

Semua subyek penelitian tetap dimintakan persetujuan (informed consent) dan dijamin kerahasiaan datanya.

Sedangkan biaya pemeriksaan laboratorium dan biaya lain yang diperlukan untuk penelitian ini ditanggung oleh peneliti, sehingga penelitian ini tidak akan membebani pasien dan keluarganya. Selain itu pada penelitian ini juga tidak akan membahayakan bagi ibu maupun janin yang dikandungnya.

BAB V.

HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik subyek penelitian

Pada penelitian ini dilibatkan 80 orang subyek penelitian, dengan perincian 40 orang ibu hamil normotensi dan 40 orang ibu hamil dengan preeklamsi-eklamsi. Karakteristik subyek penelitian ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian (n=80)

Variabel	Kategori Tekanan darah		P
	Normotensi (n=40)	PE-E (n=40)	
	Rerata (SD)	Rerata (SD)	
Umur (tahun)	28,1 (5,91)	31,7 (7,68)	0,02 [¶]
Berat Badan (BB)	59,0 (8,09)	63,3 (9,31)	0,03 [¶]
Tinggi Badan (cm)	151,8 (6,75)	153,6 (4,56)	0,2
Kadar Hb (g/dL)	11,3 (0,91)	12,0 (1,39)	0,006 [¶]
Tekanan Darah (mmHg)			
• Sistolik	123,8 (10,05)	171,0 (17,80)	< 0,001 [¶]
• Diastolik	79,5 (7,83)	112,8 (12,96)	< 0,001 [¶]
Umur Kehamilan (minggu)	39,3 (1,11)	38,9 (1,43)	0,2
	N (%)	n (%)	
Paritas			
• 0	27 (62,8)	16 (37,2)	
• 1	6 (50,0)	6 (50,0)	
• 2	4 (33,3)	8 (66,7)	
• >2	3 (23,1)	10 (76,9)	0,05 [†]

¶ = uji *t*-tak berpasangan; berbeda bermakna; Kelompok Hamil Normotensi vs PE-E

† = uji χ^2 , berbeda bermakna; Kelompok Hamil Normotensi vs PE-E

Pada tabel 1 dibandingkan dengan kelompok PE-E, pada ibu hamil normotensi maka didapatkan : tampak bahwa umur ibu lebih muda ($p=0,02$), berat badan lebih rendah ($p=0,03$), tinggi badan sama ($p=0,2$), kadar Haemoglobin (Hb) lebih rendah ($p=0,006$), tekanan darah sistolik dan diastolik lebih rendah ($p<0,001$), umur kehamilan sama ($p=0,2$).

Dijumpai perbedaan yang bermakna ($p=0.05$) antara paritas kedua kelompok. Pada kelompok hamil normotensi, paritas terbanyak adalah paritas 0 sebanyak 27 orang (62,8%), sedangkan pada kelompok PE-E paritas terbanyak adalah paritas > 2 yaitu 10 orang (76,9%). Jadi penelitian ini dijumpai paritas (≥ 2) lebih banyak pada kelompok PE-E dibandingkan paritas pada kelompok hamil normotensi.

5.2 Persalinan dan keluaran neonatus

Karakteristik persalinan, indikasi tindakan, keluaran neonatus dan keadaan plasenta ditampilkan pada tabel 2.

Pada tabel 2 tampak bahwa pada kedua kelompok tidak ada perbedaan yang bermakna ($p=0.2$) dalam cara persalinan, cara persalinan yang terbanyak adalah persalinan spontan yaitu 30,0 % pada kelompok hamil normotensi dan 22,5 % pada kelompok PE-E. Penelitian ini didapatkan hasil yang sama pada kedua kelompok dalam hal cara persalinan. Terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0,007$) pada indikasi tindakan, dimana terjadinya partus spontan pada kelompok hamil normotensi (30,0 %), sedangkan pada kelompok PE-E (23,8 %).

Dijumpai pada kelompok PE-E dalam hal indikasi tindakan lebih banyak dibanding kelompok hamil normotensi, dimana indikasi tindakan untuk pengakhiran persalinannya oleh karena fetal distress atau oleh sebab yang multifaktorial.

Pada keluaran neonatus dijumpai perbedaan yang bermakna ($p=0.007$) pada berat lahir bayi, dimana pada 10 bayi dengan berat lahir kurang dari 2500 gram dan 9 diantaranya dilahirkan oleh ibu dengan PE-E. Penelitian ini dijumpai pada kelompok PE-E dengan berat lahir bayi kurang 2500 gram lebih banyak, dibanding kelompok hamil normotensi ($p=0,007$). Pada kedua kelompok tersebut dijumpai jenis kelamin bayi yang dilahirkan adalah sama ($p=0,4$). Pada keadaan umum bayi setelah persalinan tidak ada perbedaan yang bermakna ($p=0,6$), dimana pada kelompok hamil normotensi 41,3 % keadaan baik (Skor Apgar ≥ 7), sedangkan pada kelompok PE-E sebesar 35,0 %. Pada kelompok hamil normotensi tidak dijumpai bayi dengan asfiksia berat, sedangkan pada kelompok PE-E dijumpai 2 orang bayi dengan asfiksia berat. Pada keadaan bayi yang dilahirkan kedua kelompok tersebut adalah cenderung sama (keadaan baik, asfiksia ringan, asfiksia sedang maupun asfiksia berat). Dijumpai perbedaan yang bermakna ($p<0,001$) dalam hal keadaan plasenta, pada kelompok hamil normotensi 48,8 % keadaan plasenta baik (tanpa infark) sedangkan kelompok PE-E sebanyak 31,3 %. Keadaan plasenta pada kelompok PE-E lebih banyak infark dibanding kelompok hamil normotensi.

Tabel 2. Persalinan dan keluaran neonatus pada kelompok hamil normotensi (n=40) dan PE-E (n=40).

Variabel	Kelompok		p*
	Normotensi N(%) [†]	PE-E N(%) [†]	
Cara Persalinan			
• Spontan	24 (30,0)	18 (22,5)	0,2
• Ekstraksi vakum	4 (5,0)	10 (12,5)	
• Ekstraksi forceps	0 (0,0)	1 (1,3)	
• SCTP	12 (15,0)	11 (13,8)	
Indikasi tindakan			
• Tidak ada indikasi	24 (30,0)	19 (23,8)	0,007
• Fetal distress	1 (1,3)	3 (3,8)	
• Partus macet	2 (2,5)	0 (0,0)	
• DTA	3 (3,8)	0 (0,0)	
• Partus tak maju	5 (6,3)	1 (1,3)	
• Multifaktorial	5 (6,3)	17 (21,3)	
Berat Badan Lahir (BBL)			
• BBL < 2500 gram	1 (1,3)	9 (11,3)	0,007
• BBL ≥ 2500 gram	39 (46,6)	31 (38,8)	
Jenis kelamin bayi			
• Laki-laki	24 (30,0)	20 (25,0)	0,4
• Perempuan	16 (20,0)	20 (25)	
Keadaan bayi			
• Baik	33 (41,3)	28 (35,0)	0,6
• Asfiksi Ringan	6 (7,5)	7 (8,8)	
• Asfiksi Sedang	1 (1,3)	3 (3,8)	
• Asfiksi Berat	0 (0,0)	2 (2,5)	
Keadaan Plasenta			
• Baik	39 (48,8)	25 (31,3)	<0,001 [¶]
• Infark 10% - 15%	0 (0,0)	8 (10,0)	
• Infark 20% - 25%	1 (1,3)	7 (8,8)	
• Infark > 25%	0 (0,0)	0 (0,0)	

* Uji χ^2

¶ Bermakna

† Persentase dihitung terhadap total

5.3 Kadar β -hCG

Rerata kadar serum β -hCG pada kelompok hamil normotensi adalah 19.750,00 mIU/ml (Mean=18.500,00 ; SD=11.097,31) sedangkan pada kelompok PE-E lebih tinggi yaitu 27.912,30 mIU/ml (Mean=25.750,00 ; SD=10.691, 41). Lihat tabel 3

Tabel 3. Kadar β -hCG pada kelompok hamil normotensi dan PE-E

	Kelompok		P
	Normotensi (mIU/ml)	PE-E (mIU/ml)	
Kadar β -hCG	19.750,00 (18.500,00 \pm 11.097,31)	27.912,30 (25.750,00 \pm 10.691,41)	0,000

Pada kelompok hamil normotensi 48,75% keadaan plasentanya baik dengan kadar rerata serum β -hCG 19.435,90 mIU/ml, sedangkan pada kelompok PE-E hanya 31,25% dengan kadar rerata serum β -hCG 28.480,0 mIU/ml. Pada infark 10% - 15% didapatkan hanya pada kelompok PE-E sebanyak 10% dengan kadar rerata serum β -hCG 23.875,0 mIU/ml. Infark 20%-25% pada hamil normotensi kadar rerata serum β -hCG 32.000,0 mIU/ml & kel. PE-E : 30.500,0 mIU/ml. Lihat tabel 4.

Tabel 4. Kadar rerata serum β -hCG dan berbagai keadaan plasenta pada kelompok hamil normotensi dan PE-E

Keadaan plasenta	Jumlah		Kadar Rerata Serum β -hCG	
	N (n:40)	PE-E (n:40)	N (mIU/ml)	PE-E (mIU/ml)
Baik	39	25	19.435,90	28.480,00
Infark 10%-15%	0	8	-	23.875,00
Infark 20%-25%	1	7	32.000,00	30.500,00

Hasil penelitian juga menunjukkan adanya peningkatan kadar serum β -hCG sejalan dengan peningkatan jumlah infark plasenta. (Tabel 5). Didapatkan adanya perbedaan yang tidak bermakna ($p=0,1$)

Tabel 5. Kadar β -hCG pada berbagai keadaan plasenta

Keadaan Plasenta	n (%)	Kadar serum β -hCG		p^*
		Rerata	SD	
Baik	64(80)	22.968,8	11.786,66	0,1
Infark 10% - 15%	8(10)	23.875,0	11.249,60	
Infark 20% - 25%	8(10)	30.687,5	8.713,44	

*Uji Non-parametrik Kruskal-Wallis

Keadaan plasenta tanpa infark pada kedua kelompok antara kelompok ibu hamil normotensi dan kelompok PE-E sebanyak 64(80%) dengan kadar rerata serum β -hCG : 22.968,75 IU/ml. Adanya infark 10%-15% pada kedua kelompok tersebut sebanyak 8(10%) dengan kadar rerata serum β -hCG adalah 23.875,00 IU/ml, sedangkan adanya infark 20%-25% pada kedua kelompok tersebut sebanyak 8(10%) dengan kadar rerata serum β -hCG adalah 30.687,50 IU/ml.

Jadi hasil pada penelitian ini adalah dengan adanya peningkatan kadar β -hCG, cenderung didapatkan kejadian infark yang bertambah luas pada plasentanya.

5.4 Hubungan antara kadar serum β -hCG ibu dengan berat lahir bayi

Hasil uji korelasi Pearson menunjukkan adanya korelasi yang bermakna ($p=0.05$) antara kadar serum β -hCG ibu pada trimester III kehamilan dengan berat lahir bayi, dengan besar koefisien korelasi = - 0,2. Hal ini berarti bahwa ada korelasi yang negatif antara kadar serum β -hCG dengan berat lahir bayi.

Tabel. 6 Distribusi kelompok hamil Normotensi & PE-E menurut kadar β -hCG & kelompok Berat Lahir

Kadar β -hCG	Kelompok dengan Berat lahir < 2500 gram		Kelompok dengan Berat lahir \geq 2500 gram	
	Hamil N	PE-E	Hamil N	PE-E
≥ 20.000 mIU/ml	1 (1,25%)	7 (8,75%)	13 (16,25%)	21 (42,5%)
< 20.000 mIU/ml	0 (0%)	2 (2,5%)	26 (32,5%)	10 (12,5%)
Jumlah	1 (1,25%)	9 (11,25%)	39 (48,75%)	31 (38,75%)

Jadi pada penelitian ini didapatkan adanya peningkatan kadar serum β -hCG cenderung berhubungan dengan penurunan berat lahir bayi, dimana hubungan antara kelompok PE-E dan kelompok ibu hamil normotensi adalah rendah. Lihat tabel 7.

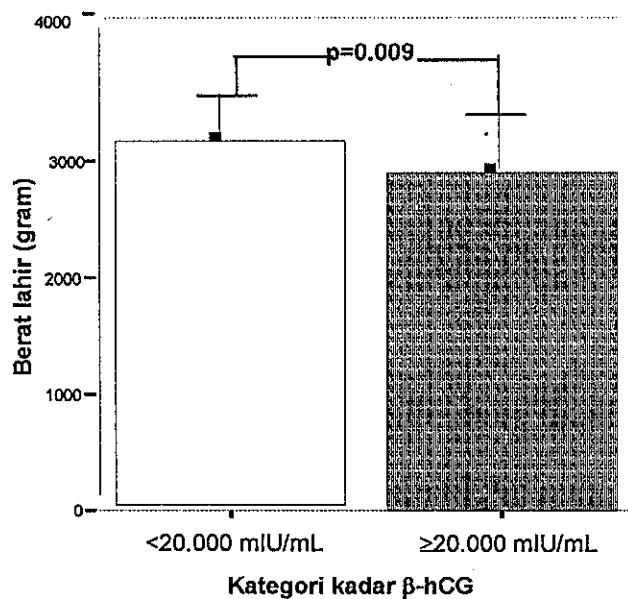
Tabel. 7 Kadar serum β -hCG menurut kelompok Berat Lahir

Kadar β -hCG	Kelompok Berat Lahir		p^*
	< 2500 gram	\geq 2500 gram	
≥ 20.000 mIU/ml	8	34	0,009
< 20.000 mIU/ml	2	36	
Jumlah	10	70	

Uji Korelasi Pearson. Koefisien korelasi : - 0,2 ($p=0,05$)

Berdasarkan kriteria bahwa kadar serum β -hCG lebih 20.000 mIU/ml adalah abnormal, diperoleh hasil bahwa pada kelompok dengan kadar serum β -hCG < 20.000 mIU/ml sebanyak 2 orang (2,5%) melahirkan bayi dengan berat lahir < 2500 gram dan 36 orang (45,0%) melahirkan bayi dengan berat lahir \geq 2500 gram. Sedangkan pada kelompok ibu dengan kadar serum β -hCG \geq 20.000 mIU/ml, sebanyak 8 orang (10%) melahirkan bayi dengan berat < 2500 gram dan 34 orang (42,5%) melahirkan bayi dengan berat lahir \geq 2500 gram. Hasil uji korelasi Pearson

dengan koefisien korelasi menunjukkan nilai $-0,2$ ($p=0,05$), hal ini menunjukkan adanya hubungan derajat lemah (rendah) antara kadar serum β -hCG dengan berat lahir bayi, dimana pada kelompok ibu dengan kadar serum β -hCG ≥ 20.000 mIU/mL lebih banyak melahirkan bayi dengan berat lahir < 2500 gram. Pada perbandingan antara kedua kelompok, berat lahir bayi dari ibu dengan kadar serum β -hCG < 20.000 mIU/ml lebih besar secara bermakna ($p=0.009$) dibanding dengan berat lahir bayi dari ibu dengan kadar serum β -hCG ≥ 20.000 mIU/ml. Hasil penelitian ini, didapatkan pada kelompok hamil dengan kadar serum β -hCG yang tinggi cenderung lebih banyak melahirkan berat lahir rendah. (Gambar. 1)



Gambar 1. Diagram batang perbandingan berat badan lahir pada kelompok ibu hamil dengan kadar β -hCG < 20.000 mIU/mL ($n=38$) dengan ibu hamil dengan kadar β -hCG ≥ 20.000 mIU/mL ($n=42$). Error bar menunjukkan nilai 1SD.

5.5 Nilai diagnostik kadar β -hCG untuk diagnosis Preeklampsia-Eklampsia

Hasil antara diagnosis PE-E yang ditegakkan secara klinis dengan berdasarkan kategori kadar serum β -hCG menunjukkan nilai luas daerah dibawah kurva ROC adalah sama dengan 0,7 (95% CI= 0,6 s/0,8; p= 0.007). Hal ini berarti kategori kadar serum β -hCG < 20.000 mIU/mL adalah normal dan β -hCG \geq 20.000 mIU/mL adalah abnormal, mempunyai akurasi yang cukup baik untuk mendiagnosis Preeklampsia-eklampsia.

BAB VI.

PEMBAHASAN

Sampai dewasa ini PE-E sebagai salah satu penyebab kematian maternal yang utama, kejadiannya dilaporkan meningkat dari tahun-ketahun¹⁻⁶. Selain itu PE-E juga dihubungkan dengan keluaran neonatus yang buruk seperti abortus, persalinan prematur, berat lahir rendah, kematian intra-uterine dan kejadian lahir-mati (*still-birth*)^{14-16,34,44}.

Pada penelitian ini dijumpai bahwa kadar rerata serum β -hCG ibu kelompok PE-E lebih tinggi dibanding dengan kelompok hamil normal, dimana didapatkan kadar serum β -hCG pada kelompok PE-E : 27.912,30 mIU/ml dan kelompok hamil normal : 19.750,00 mIU/ml. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa pada PE-E terjadi peningkatan kadar serum β -hCG, oleh karena peningkatan jumlah sel sitotrofoblast yang berdiferensiasi dan terjadi pembentukan sel sinsitiotrofoblast baru akibat dari kerusakan pembuluh darah plasenta yang menyebabkan hipoksia sel trofoblast tersebut¹².

Selanjutnya pada penelitian ini juga didapatkan adanya berat lahir bayi dari ibu dengan PE-E lebih rendah dibanding bayi yang lahir dari ibu hamil normal. Hal ini konsisten dengan beberapa penelitian sebelumnya dimana dinyatakan bahwa adanya hipertensi pada kehamilan akan menyebabkan bayi dengan berat lahir kurang dari normal⁵⁰⁻⁵². Pada penelitian ini dijumpai adanya peningkatan kadar serum

β -hCG (≥ 20.000 mIU/ml) ibu hamil trimester III melahirkan bayi dengan berat lahir rendah, dimana hal ini berarti semakin tinggi kadar β -hCG maka berat lahir akan semakin rendah, walaupun demikian derajat hubungan antara kadar serum β -hCG ibu dengan berat lahir bayi adalah rendah. Rendahnya derajat hubungan ini kemungkinan disebabkan karena sampel darah untuk pemeriksaan β -hCG diambil dari ibu hamil trimester III, dimana pada trimester III kadar β -hCG cenderung menetap. Berbeda dengan penelitian ini maupun dengan penelitian sebelumnya, ada peneliti yang melaporkan pada suatu penelitian kohort retrospektif pada kehamilan ≥ 37 minggu dijumpai adanya kecenderungan yang sama antara berat lahir bayi dari ibu hamil normotensi dengan ibu hamil PE-E. Perbedaan berat lahir hanya terjadi pada kelompok dengan kehamilan < 37 minggu⁵³. Selain itu rendahnya hubungan tersebut juga dapat disebabkan oleh adanya pengaruh dari faktor lain yang ikut berperan dalam pengaturan pertumbuhan janin intra uterin, antara lain hormon leptin^{45,46}.

Kejadian berat lahir rendah pada PE-E menurut beberapa penelitian disebabkan karena adanya pembatasan pertumbuhan janin intra uterin yang berhubungan dengan gangguan perfusi uteroplasenter¹⁶⁻¹⁹. Keadaan tersebut dapat menyebabkan adanya perubahan-perubahan biokimiawi yang salah satu manifestasinya adalah dapat meningkatkan kadar serum β -hCG^{11,12,15}. Dijumpai pada penelitian ini bahwa adanya peningkatan kadar serum β -hCG mempunyai kecenderungan lebih luas dalam hal kejadian infark pada plasenta. Hal ini dapat disebabkan karena kadar β -hCG merupakan salah satu marker adanya proses

patologis pada plasenta, akibat dari kerusakan pembuluh darah plasenta yang dapat menyebabkan hipoksia¹². Pada penelitian sebelumnya didapatkan pula bahwa pada PE-E lebih banyak terdapat kelainan morfologi plasenta dalam kejadian infark dan perubahan histologi dibandingkan dengan kehamilan normal⁴⁷.

Hal lain yang dijumpai pada penelitian ini adalah kadar hemoglobin (Hb) ibu hamil dengan PE-E lebih tinggi dibanding ibu hamil normal. Hal ini kemungkinan disebabkan pada PE-E dijumpai adanya hemokonsentrasi akibat ekstrasvasi cairan dari pembuluh darah⁵⁴. Dilaporkan bahwa peningkatan kadar Hb ataupun hematokrit berhubungan dengan meningkatnya kejadian preeklamsi^{45,54}. Peningkatan kadar hemoglobin dan hematokrit sebagai akibat dari hemokonsentrasi akan menyebabkan inefisiensi aliran uteroplasenta akibat stasis aliran darah dan meningkatnya kecenderungan terjadi trombosis. Pada PE-E keadaan ini menjadi lebih berat, dimana pada PE-E terjadi peningkatan resistensi arteria spiralis. Tingginya resistensi aliran darah pada sirkulasi uteroplasenter dapat menyebabkan terlepasnya sebagian plasenta dari dinding uterus secara prematur. Hal ini juga merupakan penjelasan terjadinya berat lahir rendah dan besarnya infark plasenta pada PE-E.

Hasil yang berbeda dijumpai pada penelitian, setelah dikategorikan menjadi kategori kadar β -hCG abnormal apabila kadar β -hCG $\geq 20,000$ mIU/ml, dengan uji diagnostik dibandingkan dengan diagnosis PE-E secara klinis. Hal ini menunjukkan dengan melakukan pengkategorian kadar serum β -hCG dengan batas 20.000 mIU/ml akan diperoleh akurasi yang cukup baik. Didapatkan pada kelompok

ibu dengan kadar β -hCG ≥ 20.000 mIU/ml melahirkan bayi dengan berat lahir rendah. Seperti yang sudah diterangkan diatas, hal ini sesuai teori bahwa pada PE-E didapatkan adanya peningkatan kadar β -hCG dan terjadinya pembatasan pertumbuhan intrauterin yang berdampak pada berat lahir rendah. Walaupun demikian mengingat penelitian ini tidak dirancang untuk keperluan uji diagnostik, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan kriteria dan jumlah sampel yang lebih memadai.

Penggunaan kadar serum β -hCG pada trimester II dilaporkan pada beberapa penelitian terdahulu. Ada penelitian yang melaporkan bahwa kadar serum β -hCG ibu hamil hanya mempunyai arti klinis yang kecil untuk mendeteksi komplikasi kehamilan yaitu pada PE-E⁴⁶. Penelitian lain juga menyebutkan hasil yang sama, sehingga untuk keperluan *screening* adanya PE-E pada trimester III kehamilan diperlukan beberapa parameter lain seperti *unconjugated estriol* dan *alfa-fetoprotein*^{55,56}.

Pada penelitian ini juga masih banyak adanya variabel pengganggu lainnya yang sebaiknya tidak disingkirkan, misalnya : gangguan khromosom, faktor imunologi / genetik pada ibu maupun faktor metabolisme pada bayi. Mengingat oleh karena keterbatasan penelitian ini, maka variabel-variabel tersebut diatas tidak kami masukkan sebagai data penelitian.

BAB VII.

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 SIMPULAN

Berdasarkan pada beberapa pernyataan seperti yang diuraikan diatas, maka hipotesis pada penelitian ini hasilnya adalah sebagai berikut :

- A). Didapatkan kadar rerata serum β -hCG pada kelompok PE-E lebih tinggi dibanding pada kelompok hamil normotensi.
- B). Didapatkan kadar serum β -hCG yang tinggi cenderung berhubungan dengan berat lahir rendah (hubungannya rendah).

7.2 SARAN

- A). Untuk lebih memahami hubungan antara kadar serum β -hCG dengan berat lahir bayi, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan sampel ibu hamil PE-E pada trimester II dan III. Hal ini disebabkan karena kadar β -hCG pada hamil trimester III cenderung menetap.
- B). Kadar serum β -hCG dapat juga digunakan sebagai prediksi luasnya kelainan plasenta yang berkaitan dengan berat lahir, namun diperlukan pemeriksaan laboratorium kombinasi dengan parameter yang lain seperti: leptin, unconjugated estriol maupun alfa-fetoprotein terutama pada kehamilan trimester II.

DAFTAR PUSTAKA

1. W.T. Pangemanan. Diagnosis dini dan prediksi hipertensi dalam kehamilan (HDK). Simposium hipertensi dalam kehamilan. PTP VII POGI, Surakarta 1991.
2. Samil RS. Hipertensi dan kehamilan. Kumpulan naskah PIT POGI ke II, Malang, Juli 1983.
3. Adnan MN, Lieberman ES, Wilkins Haug LE et al. The value of elevated second trimester β hCG in predicting development of preeclampsia. Am J obstet Gynecol 1997 ; 176(2) : 438-42.
4. Fairlie FM, Sibai BM. Hypertensive diseases in pregnancy. In : Medicine of The Fetus & Mother. JB Lippincott Co. Philadelphia 1992 : 925-42.
5. Haryanto W, Suharsono, Praptohardjo U. Tinjauan kematian ibu dan perinatal berdasarkan indeks gestosis pada preeklampsia, eklampsia. Kumpulan makalah KOGI IX, Jakarta 1993.
6. Anggorowati D, Hadisaputro H. Kejadian preeklampsia / eklampsia di RSDK th 1997 – 1999. Kumpulan makalah / kuliah utama. KOGI X POGI Cabang Semarang, Denpasar Bali 2000.
7. Agoestina T, Effendi P, Mose JC. Beberapa aspek medis kematian maternal di RS. Hasan Sadikin Bandung (Periode 1980 – 1983). Kumpulan makalah / kuliah utama. KOGI VI, Ujung Pandang 1985.
8. Affandi B. Peranan dokter spesialis Obstetri Ginekologi dalam jaringan pelayanan kesehatan ibu. Naskah lengkap PIT IX POGI Semarang 1999.
9. Junaedi A, Soejoenoes A. Kematian maternal di RSUP Kariadi Semarang th 1991-1995. Naskah lengkap POGI Cabang Semarang, PIT POGI Padang 1996.
10. Wahdi, Suhartono A, Praptohardjo. Kematian maternal di RSUP Kariadi Semarang tahun 1996-1998. Majalah Obstetri Ginekologi Indonesia 2000; 24 (3).
11. Muller F, Savey L, Fiblec BL et al. Maternal serum chorionic Gonadotrophin level of fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1996;175(1): 37-40.

12. Hsu CD, Daniel WC, Brian I et al. Elevated serum human chorionic Gonadotropin as evidence of secretory response in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(4) : 1135 – 38
13. Lieppman RE, Williams MA, Cheng EY et al. An Association between elevated levels of human chorionic gonadotropin in the mid semester and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 168 (6) : 1852 – 57.
14. Wenstrom KD, Owen J, Boots LR et al. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 171 (4) : 1038 – 41.
15. Yaron Y, Cherry M, Kramer RL et al. Maternal serum fetoprotein , hCG, estriol and their various combinations as predictors of pregnancy out come. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 : 968 – 74.
16. Sorensen TK, Williams MA, Zingheim RW et al. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin and subsequent pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 169 (4) : 834 – 38.
17. Charas YT, Adolfo WL, Kevin S et al. First trimester maternal serum free β hCG and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJ Obst Gynaecol* 2000, 107 (11) : 1265 – 70.
18. Xiong X, Mayes D, Demianczuk N et al. Impact of pregnancy induced hypertension on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 180 (1) : 207 – 13.
19. Manning FA. Intrauterine growth retardation. In : *Fetal Medicine Principles and Practice*. Appleton & Lange, 1995 : 307 – 93.
20. Karen A, Williams H, Decherney AH. The endocrinology of pregnancy. In : *Medicine of the fetus & mother*. JB Lippincott Co. Philadelphia 1992 : 97 – 116.
21. Casey ML, Mac Donald DC, Simpson ER. Endocrinological changes of pregnancy. In : *Williams text book of endocrinology*. 8th ed. WB. Saunders Co. 1992 : 987 – 89.
22. Fisher DA. Endocrinology of fetal development. In : *Williams text book of endocrinology*. 8th ed. WB. Saunders Co. Philadelphia, 1992 : 1049 – 71.
23. Speroff L, Glass RH, Kase NG. The endocrinology of pregnancy. In : *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Fifth ed. Williams & Wilkins. 1994:267-74

24. Cuningham FG, Mac Donald DC, Gant NF. The placental hormones. In : Williams Obstetrics. 18th ed. Connecticut. Appleton & Lange, 1989 : 67 – 71.
25. Kresno SB. Imunologi Diagnosis dan prosedur laboratorium. FK UI, Jakarta, 1991: 264 – 70.
26. Bratawidjaja KG. Imunologi dasar, edisi ke empat. FK UI, Jakarta, 2000 : 275 – 90.
27. North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of definition of preeclampsia. BJ Obst Gynaecol, 1999 ; 106 : 767 – 73.
28. Satgas Gestosis POGI. Panduan Pengelolaan hipertensi dalam kehamilan di Indonesia, edisi I, 1985.
29. Lalita S, Abhijit S. Pregnancy Induced Hypertension. <http://www.Exicom.org/bio-med/julaug96/dheodr.htm>.
30. Cowles T, Saleh A, Cotton B. Hypertensive disorder of pregnancy. In : James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, eds High risk pregnancy : management options. W.B. Saunders Company Ltd ; 1996: 253 – 76.
31. Pitchard, Mac Donald, Gant. Hipertensi dalam kehamilan. Williams Obstetri (terjemahan). Edisi 17. Airlangga University Press, Surabaya, 1991 : 609 – 51.
32. Cuningham FG, Mac Donald, Gant NF. Hypertensive disorder in pregnancy. In : Williams Obstetrics. 18th ed. Connecticut : Appleton & Lange, 1989 : 653 – 93.
33. Kaplan NM. Hypertension with pregnancy and the pill. Clinical Hypertension 6th ed. William & Wilkins. Baltimore, Philadelphia, 1994 : 343 – 65.
34. Walker JJ. Pre-eclampsia. Lancet 2000; 356 : 1260-5.
35. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. Lancet 2001; 357 : 53-6.
36. Kliman HJ. Uterolacental blood flow. Am J pathol 2000; 157(6): 1759-68.
37. Rachmhadhi T. Epidemiologi hipertensi dalam kehamilan. Dalam seminar dan lokakarya penanganan preeklampsia dan eklampsia. Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UI, Jakarta; 1993: 1 – 6.
38. Stone JL, Charles J, Looockwood. Risk for severe pre-eclampsia. Obstet & Gynecol 1994; 83 (3): 357-61.
39. Caritis S, Sibai B, Hauth J et al. Predictors of preeclampsia in women at high risk. Am J Obstet Gynecol 1998; 179 (4) : 946-51.

40. Wibowo N. Patofisiologi Preeklampsia. Dalam seminar dan lokakarya penanganan preeklampsia dan eklampsia. Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UI, Jakarta; 1993 : 7 – 11.
41. Wibowo B. Preeklampsia dan Eklampsia. Dalam Prawirohardjo S. Wiknyosastro H. eds. Ilmu kebidanan edisi kedua Jakarta. Yayasan Bina Pustaka, 1988 : 237 – 57.
42. Gustaaf AD, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia : current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 179 (5) : 1359 – 79.
43. Sibai BM, Enrell M, Levine RJ. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177 (5) : 1003 – 10.
44. Ezkenazi B, Fenster L, Sidney S et al. Fetal growth retardation in infants of multiparous women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993 : 1112-8.
45. Mise H, et al. Augmented placental production of leptin in preeclampsia : Possible involvement of placental hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3225-29.
46. Henson MC, Castracane VD. Leptin in Pregnancy. *Biol Reprod* 2000; 63: 1219-1228.
47. Kristanto H. Morfologi dan rasio plasenta pada preeklampsia-eklampsia. Tesis. Semarang. Bagian Obstetri dan Ginekologi FK Undip / RSDK / 1999.
48. Lukas E. Evaluasi kadar serum hormon Human Chorionic Gonadotropin pada Preeklampsia-Eklampsia kehamilan trimester II. Tesis. Ujung Pandang. Bagian Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Hassanudin. 1998.
49. Cohen L, Holliday M. *Practical Statistics for students*. 2^{ed}. London, Paul Chapman. 1998.
50. Walker BR, Mc. Connachie A, Noon JP. Contribution of parental blood pressure to association between low birth and adult high blood pressure : cross sectional study. *BMJ* 1998; 316 : 834 – 37.
51. Lydakis C, Beevers DG, Beevers M, LIP GYH. Obstetric and neonatal outcome following chronic hypertension in pregnancy among different ethnic groups. *Q J Med* 1998; 91: 837-844.
52. Ros SH, Lichtenstein P, Anders Ekblom, Cnattingius S. Tall or short? Twenty years after preeclampsia exposure in utero: Comparison of final height, body mass index, waist-to-hip ratio, and age at menarche among women, exposed and unexposed to preeclampsia during fetal life. *Pediatr Res* 2001; 49:763-769.

53. Xiong X, Demianczuk NN, Saunders LD, Fu-Lin W, William D. Fraser WD. Impact of Preeclampsia and Gestational Hypertension on Birth Weight by Gestational Age. *Am J Epidemiol* 2002; 155 (3): 203-9.
54. Steer PJ. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (suppl): 1285S-7S.
55. Walton DL, Norem CT, Schoen EJ, Ray GT, Colby CJ. Second trimester serum chorionic gonadotropin concentrations and complications and outcome of pregnancy. *N Eng Med J* 1999; 341:2033-8.
56. Wald NJ, Morris JK. Multiple marker second trimester serum screening for pre-eclampsia. *J Med Screen* 2001; 8:65-8.

UPI-POSTAL-UNIT